

Würzburg 1959
Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

DIE HYPOTHYREOSE DES KINDES IM KRANKENGUT DER
UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK WÜRZBURG VON 1945 - 1959

Inaugural - Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Oskar Leyde
aus Zeitz

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1959

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

DIE HYPOTHYREOSE DES KINDES IM KRANKENGUT DER
UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK WÜRZBURG VON 1945 - 1959

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Oskar Leyde

aus Zeitz

Würzburg 1959

Referent: Privatdozent Dr. med. Hans Zeisel

Korreferent: Professor Dr. med. Josef Ströder

Tag der Promotion: 29.7. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern
in Liebe und Verehrung !

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B.	
I. Anatomie und Histologie	2
II. Physiologie und Pharmakologie	2
III. Biochemie der Schilddrüsenhormone	3
IV. Pathologie und Pathophysiologie	7
V. Klinik der Thyreoidea	9
C. Beurteilung der Hypothyreose am Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Würzburg	12
I. Angeborene Hypothyreosen	12
II. Erworbene Hypothyreosen	35
Zusammenfassung	49
Literatur	50

A.

EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden umfangreiche neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Physiologie und Pathophysiologie des endokrinen Organs Schilddrüse gewonnen. Sie ermöglichten eine weit differenziertere Beurteilung der Funktionsstörungen des Organs als dies früher der Fall war.

Es sollte das gesamte Krankengut von Unterfunktionszuständen der Schilddrüse an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg im Zeitraum von 1945 bis 1959 zusammengestellt und unter den neuen Gesichtspunkten geordnet wie auch beurteilt werden.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Diagnostik der Hypothyreose beim Kinde gerichtet werden, um festzustellen, ob die anderenorts berichtete und bestandene verspätete Diagnosestellung bei diesem, im Kindesalter so häufigen, typischen Zustandsbilde der Schilddrüsenunterfunktion auch in diesem Krankengut zu verzeichnen war.

B.

I. ANATOMIE UND HISTOLOGIE

Die Schilddrüse - Thyreoidea -, die aus den beiden Seitenlappen und dem in der Mitte gelegenen Isthmus besteht (der auch ganz fehlen kann), liegt an der Vorderfläche des Halses vor und lateral des Eingeweidestranges (Trachea-Oesophagus), zwischen den beiden Aa. carotides communes, hinter den unteren Zungenbeinmuskeln und an den beiden oberflächlichen Halsfascien.

Die Schilddrüse wird (in der Regel) von 4 Arterien versorgt und ist außerordentlich gefäßreich. Sie steht in engen räumlichen Beziehungen zum Sympathicus und N. recurrens vagi; zahlreiche vegetative Nervenfasern durchsetzen sie.

Mikroskopisch besteht die Thyreoidea aus Parenchym, welches sich aus durch Bindegewebe miteinander verbundenen Läppchen zusammensetzt. Die darin zusammengefaßten Follikel sind mit einer einfachen Schicht kubischen oder zylindrischen Epithels ausgekleidet. Das Lumen enthält eine kolloidale Flüssigkeit, die den Träger der Schilddrüsen-Hormone darstellt.

Form und Höhe des Follikel-epithels sind von der jeweiligen Aktivität der Schilddrüse abhängig. Auf dem Höhepunkt ihrer Leistung sind die Zellen zylindrisch und enthalten im Cytoplasma feine Granula, die nach Verflüssigung als Sekret in das Lumen abgegeben werden, wo es allmählich eindickt; geht das Follikel-epithel in den Ruhestand über, so flacht es ab.

II. PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ. Die von ihr abgegebenen Wirkstoffe (Hormone) entfalten im Organismus typische Vorgänge und sind für den wachsenden Organismus von elementarer Bedeutung. Beim Feten, Säugling und Kleinkind ermöglichen sie Skeletwachstum (Längenwachstum) und Skelettreifung (Knochenkernentwicklung), bewerkstelligen Mineralisierung und Durchbruch der Zähne; die Entwicklung des Großhirns ist in seiner Anatomie und Funktion von einer ausreichenden Menge des Wirkstoffes abhängig.

Die Schilddrüsenhormone fördern das Knochenwachstum allerdings nur beim hypothyreoten Zwergwuchs, nicht bei anderen Zwergwuchsformen. Sie stehen damit im Gegensatz zu den beiden klassischen Wachstumshormonen STH und Testosteron, die anabol wirkend so lange das Wachstum beschleunigen, wie die Epiphysen noch offen sind.

Die Schilddrüsenhormone fördern die Oxydationsvorgänge im gesamten Organismus. Ihre Wirkungsweise ist aber vorläufig noch - wie die fast aller anderen Hormone - ungeklärt. Sie dürften so wirken, daß sie Effektoren von Fermentsystemen sind und dadurch die Tätigkeit von Enzymen steuern und damit Stoffwechselvorgänge beeinflussen.

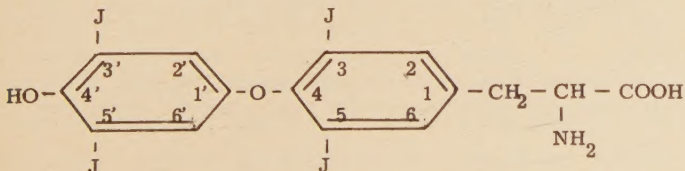
Die Hormone der Thyreoidea haben diuretische Wirkung. Während Thyroxin beim Gesunden besonders die Kaliumdiurese fördert, wird beim Myxödemkranken vor allem Natrium ausgeschieden. Die Schilddrüsenhormone verstärken eine diabetische Stoffwechsellaage: die Kohlenhydrate werden rascher vom Intestinaltrakt resorbiert, und die Leber verarmt an Glykogen. Cholesterinsynthese, Kreatinstoffwechsel, Nervensystem, Muskulatur, lymphatisches Gewebe mit Thymus und Kreislauforgane erfahren durch die Schilddrüsenhormone eine Beeinflussung.

III. BIOCHEMIE DER SCHILDDRÜSENHORMONE

Die Schilddrüsenhormone sind Jodderivate des Thyronins, einer cyclischen Aminosäureverbindung [4-(4'-Hydroxy-Phenoxy)-Phenylalanin], das selbst hormonal inaktiv ist.

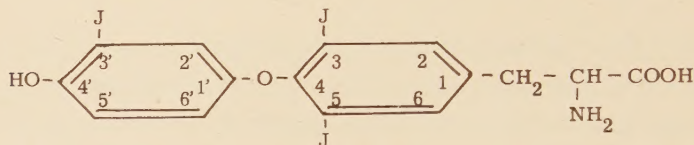
Da die Thyreoidea innerhalb der endokrinen Drüsen eine Sonderstellung einnimmt, indem sie neben der Bildung der Hormone auch die Fähigkeit besitzt dieselben zu lagern, sind die Schilddrüsenhormone an verschiedene Eiweißkörper gebunden und in den Follikeln gespeichert.

Es sind bisher 2 Schilddrüsenhormone bekannt geworden. Der von KENDALL 1915 entdeckte und 1927 von HARRINGTON und BARGER synthetisierte Wirkstoff wurde Thyroxin benannt. Chemisch stellt er sich so dar:



3, 5, 3', 5' - Tetraiodothyronin = Thyroxin.

1952 wurde von GROSS und PITT-RIVERS sowie ROCHE, MICHEL und LISSITZKY ein weiteres Hormon in der Schilddrüse aufgefunden. Es handelt sich um den Wirkstoff Trijodthyronin mit folgender chemischer Strukturformel:



3, 5, 3' - 1 - Trijodthyronin

Trijodthyronin ist in seiner (Stoffwechsel - O_2 -Verbrauch, Skelettreifung) Wirkung etwa 5 mal stärker als Thyroxin. Beide Hormone sind nur in ihrer links-drehenden Form wirksam.

Trijodthyronin und Thyroxin werden im Kolloid der Follikel gelagert, an den Eiweißkörper Thyreoglobulin (Molekulargewicht von etwa 700.000) gebunden. Thyreoglobulin tritt nie in die Blutbahn über und ist serologisch nicht nachweisbar.

Der Aufbau der Wirkstoffe bedarf nicht nur des Vorhandenseins von Jod, sondern auch des Vorliegens eines typischen Fermentsystems in dem Follikel-epithel und der Steuerung seiner Tätigkeit durch das übergeordnete Prinzip des Hypophysenvorderlappens, des Thyreotropins (TSH).

Die minimal notwendige Jodmenge pro Tag beträgt 80 Gamma, die optimale 200 Gamma. Die Versorgung des Organismus mit Jod hängt sehr vom Jodgehalt des Trinkwassers ab. Aber auch Haut und Schleimhäute vermögen eine beträchtliche Menge Jodes zu resorbieren.

Das Jod zirkuliert als ionisiertes Jodid im Plasma in einer Konzentration von 0,1 bis 1,5 Gamma %. Die Schilddrüse besitzt die Fähigkeit, das im Blut kreisende Jodid abzufangen und 30 - bis mehrhundertfach zu konzentrieren. Das in die Zelle gelangte Jodid verfällt zunächst mit Hilfe eines Enzymsystems der Oxydation zu elementarem Jod; dies wird in die Aminosäure Tyrosin (zu 3,5-Dijodtyrosin und 3-Monojodtyrosin) eingebaut. Dieser Vorgang vollzieht sich ohne Fermente und geht auch in vitro vonstatten. Das Dijodtyrosin hat in hoher Konzentration eine ganz geringe hormonale Wirkung. In der Thyreoidea, vielleicht im Thyreoglobulinmolekül, kondensieren je ein Molekül Monojodtyrosin und Dijodtyrosin zu Trijodthyronin oder 2 Moleküle Dijodtyrosin zu Thyroxin. Ob Trijodthyronin in der Thyreoidea oder erst peripher gebildet wird, ist noch umstritten.

Jodmangel ruft kompensatorische Überaktivität der Thyreoidea hervor, ihre Jodaufnahme steigt bis auf das 10-fache; hingegen ist die Thyreoglobulinproduktion sowie die Bildung und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone gehemmt. Andererseits hemmt übermäßige Jodzufuhr die Tätigkeit der Schilddrüse wahrscheinlich auf zwei Wegen:

- a) Jodide in höherer Konzentration hemmen die Peroxydasesysteme,
- b) Jodide oxydieren das TSH und inaktivieren es damit.

Mono- und Dijodtyrosin werden durch Enzymsysteme vom Jod befreit, so daß Jod und Tyrosin für den erneuten Hormonaufbau der Thyreoidea zur Verfügung stehen. Nur ein geringer Teil des Thyroxins verläßt den Körper unverändert. Die Leber vermag Thyroxin und Trijodthyronin zu konzentrieren. Das Jod wird größtenteils abgespalten, gelangt durch die Galle in den Darm, wird resorbiert und steht zur Hormonsynthese wieder zur Verfügung (enterohepatischer Kreislauf des Jodes).

Der Jodstoffwechsel wie auch derjenige der Schilddrüsenwirkstoffe ist schematisch auf der Skizze auf Seite 6 zu sehen.

Bei Bedarf an Hormon mobilisiert die Schilddrüse durch Proteolyse aus dem Thyreoglobulin die Schilddrüsenhormone, von denen Trijodthyronin und Thyroxin unverändert die Zellwände passieren und in die Blutbahn übergehen. Dieser Vorgang wird vom TSH des Hypophysen-Vorderlappens gesteuert.

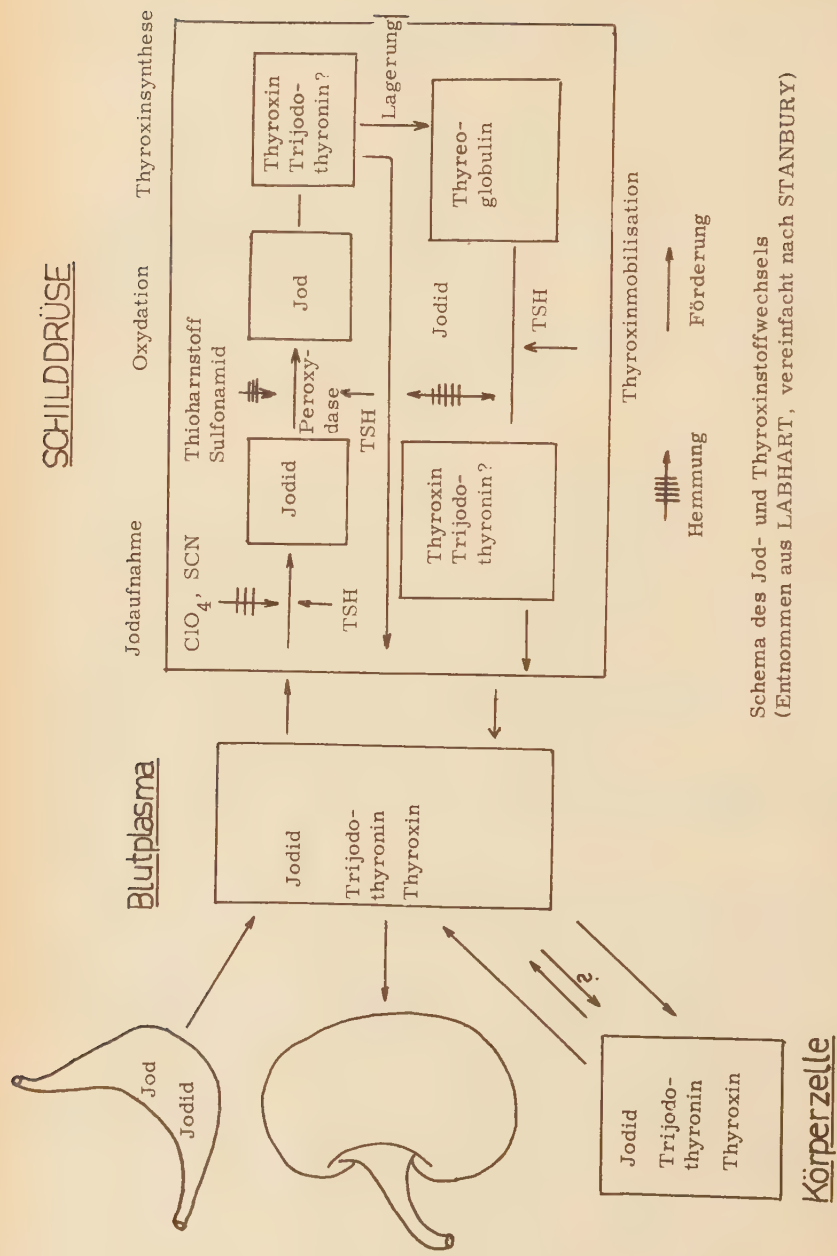
TSH übt in der Thyreoidea die wichtigste Regulation aus. Es fördert das Wachstum der Schilddrüse und führt damit zur Hyperplasie, steigert die Jodaufnahme und stimuliert die Schilddrüsenhormon-Synthese und -ausschwemmung.

Es wird in den basophilen Zellen der Adenohypophyse gebildet, stellt einen Eiweißkörper (Molekulargewicht circa 10.000) dar und wird durch Oxydationsmittel wie KMnO_4 und Jod reversibel inaktiviert.

Die Wirkstoffe der Thyreoidea hemmen die TSH-Ausschüttung (Rückkopplung = feedback-Mechanismus) in der Adenohypophyse, und eine hohe Thyroxinkonzentration fördert die Inaktivierung des TSH in der Schilddrüsenzelle selbst.

Ob TSH ein einheitlicher Körper ist, konnte noch nicht geklärt werden. DOBYNS extrahierte aus der Hypophyse eine Substanz, die Exophthalmus erzeugt, ohne die Tätigkeit der Thyreoidea zu steigern. Diese Exophthalmus produzierende Substanz (EPS) wurde im Blut von Patienten mit Exophthalmus nachgewiesen.

Produktion, Speicherung und Abgabe der Schilddrüsenhormone an das Blut wird von folgenden Faktoren reguliert: 1) TSH, 2) Jodgehalt des Blutes, 3) Schilddrüsenhormongehalt des Blutes und 4) Anwesenheit hemmender Substan-



Schema des Jod- und Thyroxinstoffwechsels
(Entnommen aus LABHART, vereinfacht nach STANBURY)

zen. - Witterungseinflüsse und Reize des Nervensystems beeinflussen Bildung und Ausschüttung der Wirkstoffe der Thyreoidea über Hypophyse-Hypothalamus.

IV. PATHOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die Schilddrüse kann fehlen (Thyreoplasie), sie kann an atypischer Stelle liegen (Zungengrund). Das Organ kann normale Größe haben oder es kann vergrößert sein (Struma = Kropf).

Bei Störungen in der endokrinen Tätigkeit kann die Thyreoidea zu viel, zu wenig oder überhaupt kein Hormon bilden und abgeben. Ferner wäre eine Dysfunktion infolge eines Mißverhältnisses beider Schilddrüsenhormone denkbar (Dysthyreose).

Keine oder zu wenig Hormone werden produziert, wenn kein oder zu wenig Schilddrüsengewebe vorhanden ist. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Unterfunktion der Thyreoidea auch bei ausreichender Schilddrüsenanlage oder sogar bei Hypertrophie der Glandula thyreoidea (Kropf), wenn sie nicht in der Lage ist, Hormone zu bilden, weil entweder Jod fehlt oder das umfangreiche Fermentsystem an irgendeiner Stelle blockiert ist.

Bei der Struma ist die Drüse diffus und parenchymatös oder im Sinne einer Kolloidstruma verändert. Sie ist entweder diffus klein-knotig (Struma nodosa) umgewandelt oder es liegt eine Struma adenomatosa - mit einem oder mehreren größeren Adenomen - vor. Auch lymphatisches oder Bindegewebe kann hypertrophieren. Ferner unterscheiden wir benigne und maligne Strumen. Diese gelangen in letzter Zeit häufiger zur Beobachtung, ohne daß mit Sicherheit der dafür ursächliche Faktor bekannt wäre (HAYLES et al.)

Entzündet sich die unverändert gewesene Schilddrüse (das Organ reagiert mit Schwellung), so spricht man von einer Thyreoiditis, wird eine Struma von einer Entzündung betroffen, so bezeichnet man diese Veränderung als Strumitis.

Dem Verlauf nach sind sie akut, subakut oder chronisch, das anatomische Substrat ist verschieden und die ätiologischen Faktoren sind mannigfaltig (siehe LABHART). Nicht immer wird dabei die endokrine Tätigkeit des Organs beeinträchtigt. Die chronische Thyreoiditis in Form der HASHIMOTO- und RIEDEL-Struma ist nach Ansicht INGRAMS und GUNTERS häufiger als allgemein vermutet.

Während die HASHIMOTO-Struma mehr auf konstitutionellen und stoffwechselmäßigen Störungen beruht und fast stets mit Hypothyreoidismus einhergeht, darf man nach Ansicht obiger Autoren bei der RIEDEL-Struma eine stattgehabte Infektion annehmen. Vorwiegend ist das weibliche Geschlecht betroffen. - Eine klare diagnostische Abgrenzung der einzelnen Formen erlaubt nur die Histologie (Biopsie).

Funktionell kann die Struma als euthyreot, hypothyreot oder hyperthyreot imponieren.

Eine euthyreote Struma findet man oft als "blande" Struma in der Pubertät und bei Neugeborenen, deren Mütter Strumaträgerinnen sind.

Die hypothyreote Struma kommt vor: bei Jodmangel, bei einseitiger Ernährung mit Kohl (enthält thyreostatische Substanzen), bei Thyreoiditis vom Typ HASHIMOTO und RIEDEL, bei genetisch-hereditär bedingten Enzymdefekten und bei Neugeborenen von in der Gravidität mit Thyreostatica behandelten Müttern. Bei übermäßiger Zufuhr von Thyreostatica wird sie auch beobachtet (iatrogen).

Streng systematisierend wäre nach dem heutigen Stand der Kenntnisse zu sagen:

Der Enzymdefekt kann endogen, genetisch-hereditär bedingt sein, oder eine exogene Noxe (Medikamente wie Sulfonamide, PAS, Stoffe in der Nahrung - Kohl, Thyreostatica beim therapeutischen Vorgehen) ist ursächlich für die Störung verantwortlich. - Bei der HASHIMOTO-Struma wurden Antikörper nachgewiesen (ROITT et al.).

STANBURY und HEDGE, CLAYTON et al., FANCONI, PICKERING et al. sowie McGIRR und HUTCHISON berichten über familiäre Häufung (kein Endemiegebiet) von atoxischen Strumen mit Defekten in der Thyroxinsynthese; der Hypothyreoidismus zeigte in seiner Schwere eine große Variation. - GREER sagt, daß bei vielen atoxischen Strumen Störungen in der Thyroxinsynthese vorliegen dürften und der milde Defekt kompensiert werde durch vermehrte TSH-Abgabe und Volumenzunahme der Schilddrüse (Kropf). Exogen zugeführtes Schilddrüsenhormon bedingt eine Rückbildung des atoxischen Kropfes. Auffällig sei die familiäre Häufung des sporadischen atoxischen Kropfes.

Die hyperthyreoten Strumen werden einmal durch primäre Störungen im Organ selbst (diffuse Vergrößerung oder weiches Adenom), das andere Mal durch Überfunktion des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappens verursacht (dabei diffuse Hyperplasie-Struma). Das Bild der Hyperthyreose kann aber auch durch übermäßige exogene Hormonzufuhr (Thyreotoxikosis factitia oder e medico) hervorgerufen werden.

V. KLINIK DER THYREOIDEA

Die Schilddrüse kann lokal durch Vergrößerung (Struma) störend wirken (Druck auf die Umgebung), dabei (auch beim Kinde) gegebenenfalls als Malignom das Leben bedrohen, andererseits können von ihrer endokrinen Tätigkeit Abweichungen verzeichnet werden. Von den letzteren ist hier besonders die Unterfunktion von Interesse. Diese kann man einteilen in:

I. Primäre Hypothyreose; die Störung ist in der Schilddrüse selbst verankert.

1. Kongenitale Formen

- a) Agenesie oder Hypoplasie der Thyreoidea: "kongenitale Athyreose" (evtl. sporadischer Kretinismus); (die angloamerikanische Literatur unterscheidet nicht zwischen Hypothyreose und Kretinismus)
- b) **endemischer Kretinismus**
- c) genetisch bedingte Störungen der Hormonsynthese; hier ist fast immer eine Struma diffusa vorhanden. Der Manifestationszeitpunkt der Störung ist verschieden, der Defekt muß nicht gleich bei oder nach der Geburt auffallen, er kann sich erst im späteren Leben (in jedem Lebensabschnitt) manifestieren.

2. Erworbene Formen, sie werden durch verschiedene Noxen hervorgerufen.

II. Sekundäre oder hypophysäre Hypothyreosen; es liegt ein Mangel an dem der Thyreoidea übergeordneten TSH der Adenohypophyse vor. - Diese Situation ist praktisch immer als erworben zu bezeichnen.

Die weitaus häufigste Form ist die kongenitale A- und Hypothyreose bei Agenesie oder Hypoplasie der Schilddrüse. Es handelt sich dabei um eine nicht hereditäre, sporadische Fehlbildung, die Mädchen öfter befällt als Jungen. Die Ursache dieser Mißbildung ist nicht bekannt.

Die hypoplastische Schilddrüse ist nicht selten sublingual angelegt und, ihrer geringen Größe entsprechend, funktionstüchtig. PASCHOLD empfiehlt, sich vor jedem operativen Eingriff bei einer Zungenstruma mit dem J¹³¹-Speichertest vom Vorhandensein funktionierenden Schilddrüsengewebes zu überzeugen, um eine Kachexia strumipriva zu vermeiden.

Die Probanden zeigen eine mit der Dauer der vorliegenden Störung zunehmende Symptomatologie: Bewegungsarmut, Trinkfaulheit, Schlafbedürfnis, Obstipation, vorgewölbtes Abdomen, Nabelhernie, trockene, rauhe, blasse, dicke und teigige Haut (= Myxödem, d. i. eine im extracellulären Raum gelagerte proteinhaltige Flüssigkeit, die bei Thyroxin-Applikation schlagartig mobilisiert wird, was auch an der vermehrten Natrium-Ausscheidung im Urin sichtbar ist [BANSI]), spröde Haare, typisches plumpes, gedrungenes Gesicht mit breiter Nasenwurzel, wenig modellierte Züge (stumpf-gemütlich), Makroglossie, Untertemperaturen, Bradykardie, Kälteempfindlichkeit, rauhe und tiefe Stimme (Schleimhautmyxödem), unartikulierte Sprache, plumper Körperbau mit kurzen Extremitäten.

Die herabgesetzte Osteoblastentätigkeit mit deutlicher Verminderung der alkalischen Phosphatasen und dem für diesen geringen Bedarf relativ großen Calciumangebot erklären, daß bei einer Schilddrüsen-Unterfunktion eine Rachitis praktisch nie vorkommt und eine Vitamin-D-Intoxikationsgefahr ziemlich groß ist (LABHART).

Trotz sonstiger grundsätzlicher Unterschiede wird im Säuglingsalter nicht selten die Hypothyreose mit der Rachitis verwechselt, da beiden Krankheiten Knochenentwicklungs- und Wachstumsstörung gemein sind. Weitere Fehldiagnosen sind Chondrodystrophie, Gargoylismus und Mongolismus.

Der Blutdruck ist meist erniedrigt, das EKG zeigt oft eine Niedervoltage. Eine hyper- oder hypochrome Anämie wird wegen des hypoplastischen Knochenmarkes fast nie vermißt. - Im Serum findet sich in der Regel Hypercarotinämie, Hyperlipämie und Hypercholesterinämie. Letztere ist beim Säugling und Kleinkind nicht immer so zuverlässig anzutreffen wie beim älteren Kind oder Erwachsenen (LABHART, WISKOTT, WILKINS, ZEISEL und STRÖDER).

Die stets vorhandene Grundumsatz-Erniedrigung hat wegen der technisch schwierigen Durchführung beim Säugling und Kleinkind nicht die Bedeutung wie beim Schulkind oder Erwachsenen. Hingegen ermöglicht die Bestimmung des eiweißgebundenen Plasmajodes (Protein-Bound-Iodine = PBI) (eine der zuverlässigsten Funktionsproben der Schilddrüse) auch beim Kleinkind genaue Rückschlüsse auf die Konzentration der zirkulierenden Schilddrüsenhormone. - Die zweite wichtige Funktionsprobe der Schilddrüse, der Radiojodtest, ermittelt zwei Eigenschaften der Thyreoidea: Jodaufnahme aus dem Blut und Thyroxin-Jod-Abgabe an das Blut. Während die normal arbeitende Schilddrüse eine perorale oder intravenöse Verabreichung J^{131} zuerst rasch, nach 24 Stunden langsamer aufnimmt und ihr

Aufnahmemaximum zwischen 24 und 48 Stunden erreicht, wird bei der Athyreose überhaupt kein Radiojod aufgenommen, bei der Hypothyreose liegt die Jodaufnahme zwischen Null und den Normalwerten.

Der endemische Kretinismus ist eine auf einer irreparablen Schädigung von Schilddrüse und Organismus des Kindes im Fetalleben beruhende Störung, die in Kropfgebieten vorkommt. Der Hauptunterschied zur kongenitalen Athyreose besteht darin, daß sich beim Kretinismus die tiefgreifende Schädigung pränatal vollzieht. Nach DE QUERVAIN und WEGELIN unterscheiden hauptsächlich folgende Abweichungen den Kretinismus von der Athyreose:

- 1) Hypothyreose weniger stark ausgeprägt als bei der Athyreose
- 2) Geschlechtsorgane können sich beim Kretin normal, aber verzögert entwickeln
- 3) Schwerhörigkeit mit Schalleitungskomponente
- 4) Psychische Anomalien sind mannigfaltiger.

Die Pathogenese ist nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich spielt der Jodmangel die wesentliche Rolle. Die Therapie ist die gleiche wie bei der A- oder Hypothyreose, allerdings lassen sich hier im Gegensatz zu den Symptomen der Athyreose die Ausfallserscheinungen bei konsequenter Behandlung noch schlechter beheben (LABHART).

Die sekundäre Hypothyreose ist meist im Rahmen eines Panhypopituitarismus anzutreffen. Der Nachweis einer sekundären Hypothyreose wird objektiv durch den TSH-Test erbracht: die primäre Hypothyreose reagiert nicht auf TSH-Zufuhr, bei der sekundären Hypothyreose nimmt unter TSH-Gabe die Radiojodaufnahme in die Thyreoidea zu und im Blut wird ein Anstieg des PBI registriert.

C.

BEURTEILUNG DER HYPOTHYREOSE AM KRANKENGUT
DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK WÜRZBURG

Am Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Würzburg sollte die Problematik der Schilddrüsenunterfunktion dargestellt werden. Das von mir gesichtete Krankengut aus den Jahren von 1945 bis 1959 umfaßt 22 angeborene und 9 erworbene Hypothyreosen. Die kongenitalen Formen waren alle ohne Kropf, von den erworbenen hatten 4 eine Struma, bei 5 Probanden wurde sie vermißt; im Krankengut überwiegt das weibliche Geschlecht.

I. ANGEBORENE HYPOTHYREOSEN

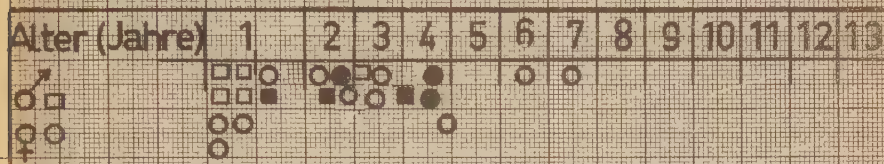
Der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Einweisungsdiagnosen bei den angeborenen Hypothyreosen sind aus Tab. 1 und 2 ersichtlich. Es kommt darin sehr deutlich zum Ausdruck, daß lange Zeit verstreichen kann (mitunter 2, 3 und mehr Jahre), bis die Diagnose gestellt wird, obgleich die typische Symptomatologie ausgeprägt ist. Diese ist in ihrem vollen Umfange aus Tab. 3 zu entnehmen.

Beim Säugling sind die hypothyreoten Zeichen allerdings selten schon bei der Geburt vorhanden, doch entwickelt sich die Symptomatologie recht bald. Von den Probanden der ersten Lebensmonate wurde in diesem Krankengut keiner vom einweisenden Arzt als Hypothyreose erkannt. Autoren auf der ganzen Welt (LABHART; SMITH et al.; WISKOTT; ZEISEL und STRÖDER; REINWEIN; LOWREY et al.) beklagen sich über den ungewöhnlich späten Zeitpunkt der Diagnosestellung, ohne dafür die eigentliche Ursache eruieren zu können. REINWEIN führt dafür zwei Hauptgründe ins Feld: 1) haben die Medizinstudenten selten Gelegenheit, eine Hypothyreose in allen Stadien vor und während der Behandlung zu sehen und 2) ist die Schilddrüsen-Unterfunktion in allen einschlägigen älteren Lehrbüchern als eine extrem seltene Krankheit beschrieben, was z. T. einfach kritiklos in Neuauflagen übernommen wurde. Tatsache ist jedoch, daß die Schilddrüsenunterfunktion neben dem Diabetes melitus die häufigste Endokrinopathie des Kindesalters darstellt (an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg sind in

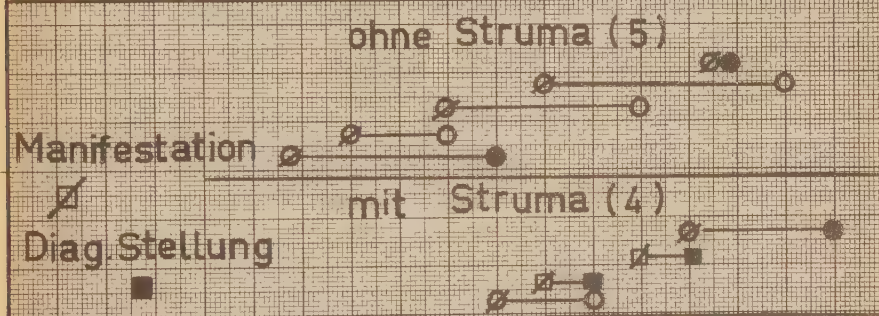
Die Hypothyreose im Krankengut (1945-59) der Univ. Kinderklinik Würzburg

Angeboren (22)

Zeitpunkt der Diag. Stellung



Erworben (9)



Von 22 angeb. H.

eingewiesen

Von 9 erworben. H.

6 als solche

16 als:

8 ohne Diag.

2 Debilitas

1 Rachitis

1 Mongolismus

1 Minderwuchs

1 Anaemie

Dyspepsie

1 Anaemie

1 Soor

4 als solche

5 als:

4 ohne Diag.

1 Struma

TABELLE 1

Chronologisches Alter (Jahre)

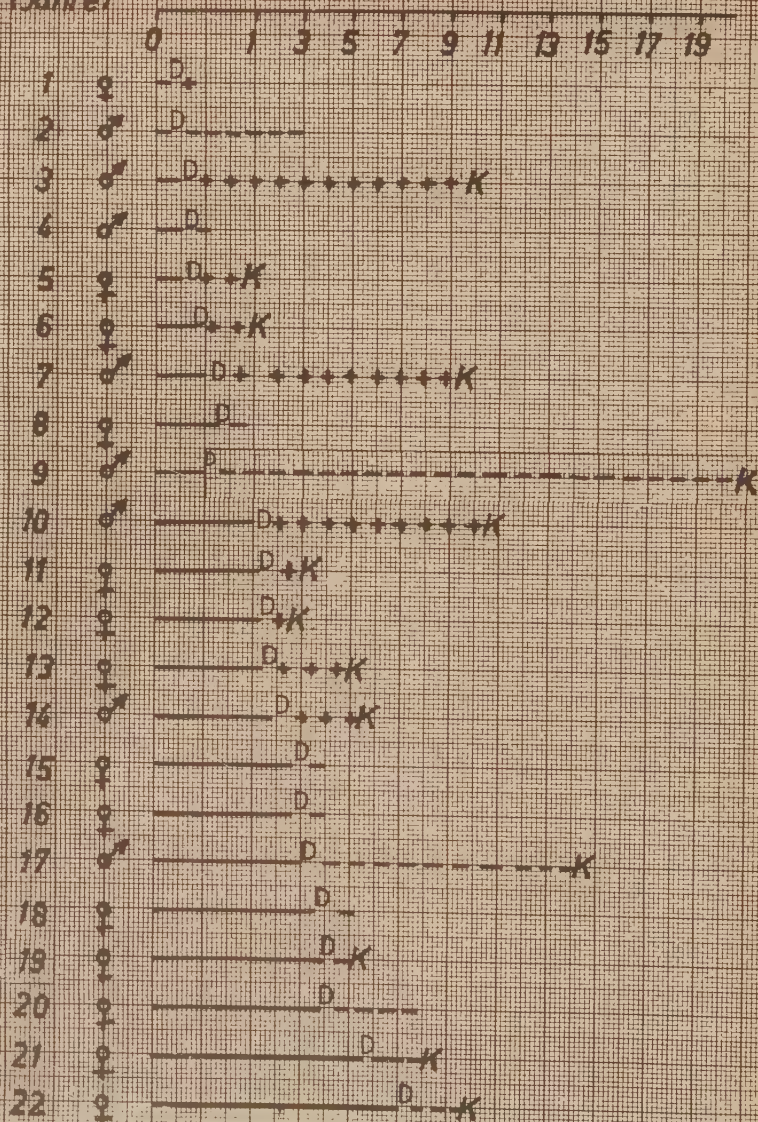


Tabelle 2: Verlauf bei den Probanden mit angeborener Hypothyreose

Zeitspanne bis zur Diagnosestellung: _____

Zeitpunkt der Diagnosestellung: D

Therapie a) zureichend: ++++ b) unzureichend -----

Kontrolluntersuchung 1959: K

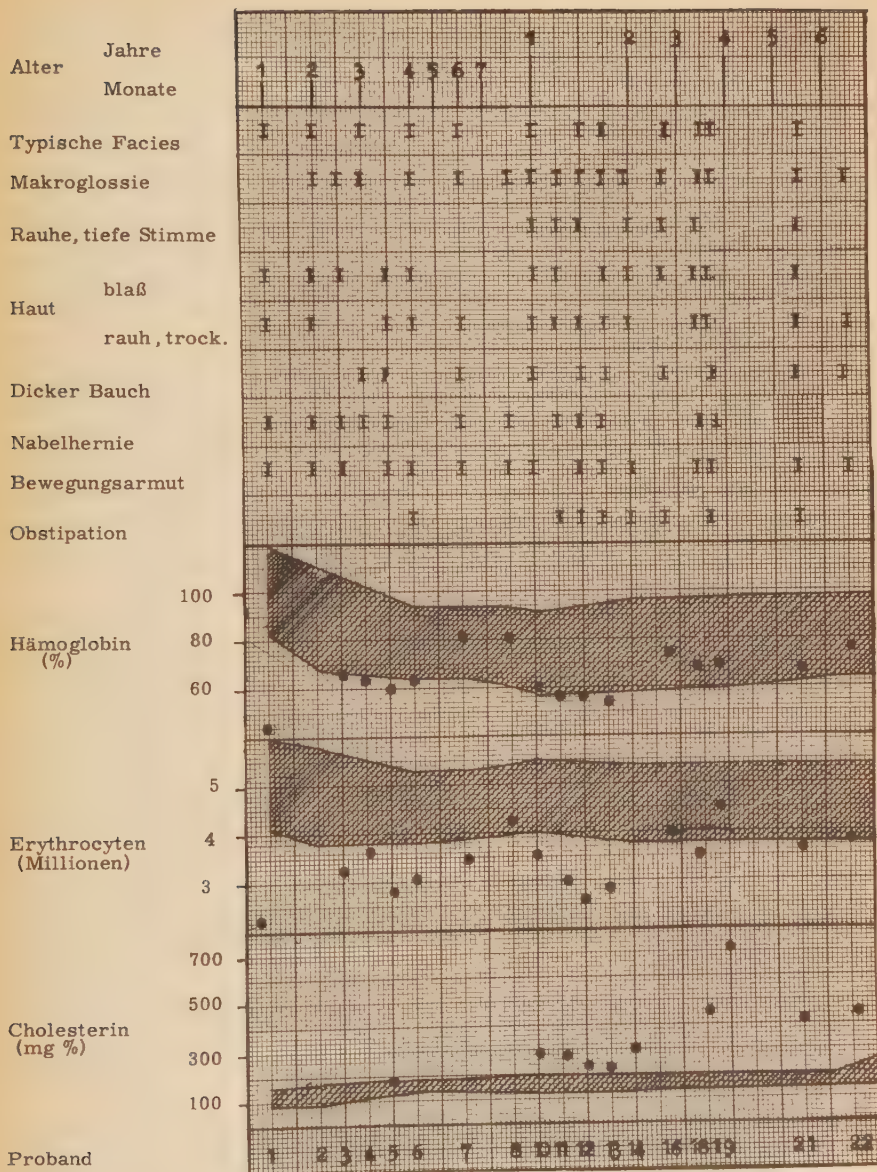


Tabelle 3: Aufnahmebefunde bei den Kindern mit angeborener Hypothyreose
(noch ohne Behandlung)

demselben Zeitraum 62 Kinder mit Diabetes melitus bekannt geworden) und in den letzten Jahren anscheinend noch zugenommen hat (REINWEIN). - LOWREY et al. hingegen nehmen an, die Ursachen für die zu späte Diagnosestellung vor allem darin sehen zu müssen, daß der Arzt erst beim voll ausgeprägten Krankheitsbild sich festzulegen gewillt ist und er außerdem meint, der Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes spiele keine entscheidende Rolle. Sie selbst kommen jedoch zu dem Schluß, daß bei gründlicher klinischer und Laboratoriums-Untersuchung die Diagnose gewöhnlich im Alter von 3 Monaten, sicher aber vor Vollendung des 6. Lebensmonates gestellt werden müßte.

Von den 22 Probanden des Krankengutes mit congenitaler Hypothyreose waren 4 anderenorts erkannt und bereits therapiert worden. Die 18 nicht anbehandelten und zu uns eingelieferten Probanden mit angeborener Hypothyreose ließen aus ihrem Phänotypus das Krankheitsbild vermuten. Bei allen Patienten konnte die Diagnose praktisch schon in der Poliklinik gestellt werden, ohne daß Laboratoriums-Untersuchungen notwendig gewesen wären. Diese erhärteten lediglich die Diagnose.

Die Beobachtungen BERNHEIMs et al. von dem gegenüber normalen Kindern leicht erhöhten Geburtsgewicht Myxödematöser konnte ich an dem verhältnismäßig kleinen Krankengut bestätigen. Während die Autoren als durchschnittliches Geburtsgewicht myxödematöser Säuglinge 3,588 kg angaben bei einer Vergleichszahl von 3,229 kg bei normalen Säuglingen, liegt der Durchschnittswert bei den kongenitalen Hypothyreosen dieses Krankengutes bei 3,66 kg.

Von den Laboratoriumsuntersuchungen wurden bei unseren Probanden an erster Stelle die Anfertigung des Blutbildes und die Bestimmung des Gesamtcholesterins vorgenommen.

Wie aus Tab. 3 zu ersehen ist, liegen sämtliche Cholesterinwerte über der Normallinie. Die Erythrocyten und das Hämoglobin sind meist im Sinne einer hypochromen Anämie vermindert.

Bei 2 Probanden führten wir auch den Radiojodtest durch. In einem Fall nahm die Thyreoidea überhaupt kein Radiojod auf, beim anderen Probanden war die Aufnahme mit weniger als 10 % sehr gering.

Tab. 4 stellt eine Übersicht über die Aufnahmebefunde von Gewichts-, Längen-, Zahn-, Skelet- und Intelligenzalter der unbehandelt in unsere Klinik gekommenen Probanden mit kongenitaler A- bzw. Hypothyreose dar.

Mit Ausnahme des Körpergewichtes, das vielfach der Norm entspricht oder sogar darüber liegt, ist die Entwicklung der Körperlänge, der Knochen, Zähne und der Intelligenz mehr oder weniger erheblich zurückgeblieben.

Am stärksten hingt das Skeletalter nach; es steht teilweise bis zum 3. Lebensjahr noch auf der Fetalstufe.

Es wurde aus dem Auftreten von Knochenkernen einerseits und dem Epiphysenschluß andererseits bestimmt. Dies wurde aus den Röntgenaufnahmen von Hand- und Fußwurzeln sowie des Knie- und Ellbogengelenkes ermittelt. Als Vergleichstabelle wurde die von WILKINS gebraucht.

Am zweitstärksten ist die Intelligenz retardiert. Sie läßt sich besonders in den ersten Lebensmonaten oft nur recht schwer schätzen.

Das Zahnalter wurde bei den Säuglingen und Kleinkindern nur aus dem durchgebrochenen Gebiß berechnet. Auf die zur Beurteilung notwendigen Röntgenaufnahmen des Schädels haben wir wegen der Strahlenbelastung bewußt verzichtet. - Im späteren Lebensabschnitt wurde das Zahnalter einmal aus dem Stand der durchgebrochenen Zähne bestimmt, der Status aber weiterhin durch Beurteilung des Mineralisationszustandes im Gebiß ergänzt. Zur Festlegung diente die Röntgenaufnahme des Schädels. Als Vergleichstabelle zog ich die von SCHOUR und MASSLER heran.

Das Soll von Körpergewicht und Körperlänge wurde aus den Tabellen von MITCHELL-NELSON entnommen.

Eine zufriedenstellende Behandlung der kongenitalen A- bzw. Hypothyreose ist einzig und allein durch die lebenslange Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon möglich. Verwendung findet entweder die standardisierte Schilddrüsen-Trockensubstanz (Glandulae thyreoidae siccatae), die alle Wirkstoffe der Thyreoida in natürlichem Verhältnis enthält, oder die neueren Reinsubstanzen l-Thyroxin und l-Trijodthyronin werden verabreicht.

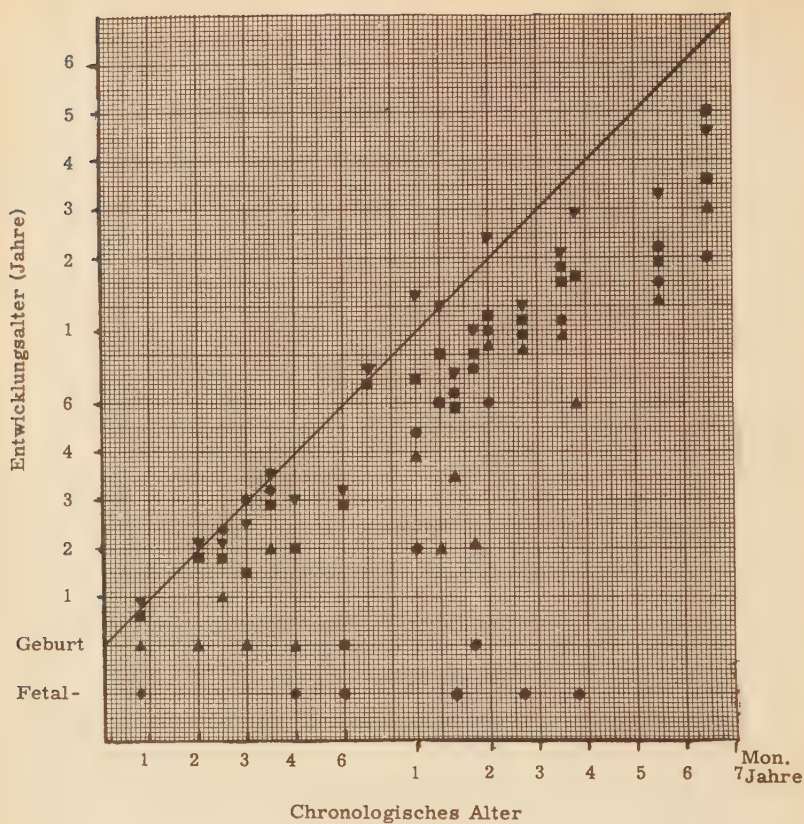


Tabelle 4 - Aufnahmebefunde bei Probanden mit angeborener Hypothyreose

Gewichtsalter	▼
Längenalter	■
Zahnalter	●
Skeletalter	◆
Intelligenzalter	▲

Maßgebende Forscher (GROSS und PITT-RIVERS; BANSI; THIBAUT; STARR und LIEBHOLD-SCHUECK; CRUCHAUD und Mitarb.; WILLKINSON und Mitarb.) diskutieren auf Grund experimenteller Untersuchungen die Möglichkeit, daß das Trijodthyronin durch Dejodierung aus dem Thyroxin in der Schilddrüse, im peripheren Gewebe oder in beiden gebildet wird und das einzige schließlich zur Wirkung kommende Schilddrüsenhormon darstellt. - Dieser Annahme Rechnung tragend wäre es angezeigt, als Wirkstoff das Trijodthyronin zuzuführen. Dies wird auch praktiziert.

FIELDS, PICKERING und HUTCHISON et al. berichten über gute therapeutische Erfolge mit Trijodthyronin bei kindlichen Hypothyreosen. - Auch KNORR und FREISLEDERER legen auf Grund ihrer Erfahrungen bei 12 Hypothyreosen im Kindesalter die Vorteile der Behandlung mit Trijodthyronin statt Thyroxin dar: Die Wirkung des Trijodthyronins tritt sehr rasch ein und klingt auch schnell wieder ab, so daß Überdosierungserscheinungen gut beherrscht werden (die kumulative Wirkung des Thyroxins gestaltet dagegen die Dosierung schwierig und gestattet nicht, über die einmal ermittelte Maximaldosis hinauszugehen). Sie schließen aus dem öfters beobachteten Auftreten von subfebrilen oder sogar febrilen Temperaturen im Beginn der Behandlung, daß der Trijodthyronin-Effekt auf den Stoffwechsel bereits in niedriger Dosierung eintrete, zumal nach kurzfristigem Absetzen des Medikamentes die Temperaturen sich wieder normalisierten. Neuerliche Verabreichung des Präparates wird dann allgemein gut (ohne Fieberattacke) vertragen, auch wenn die Dosierung beträchtlich über die ursprüngliche hinausgeht. Nach Ansicht der Autoren war ein Teil ihrer geschilderten Probanden sogar noch unterdosiert; trotzdem wurden gute somatische Erfolge erzielt! - Bei Berücksichtigung aller Umstände gelangen die Autoren zu folgender Dosierung: Säuglinge vom 1. bis 2. Trimenon 10-30 Gamma, vom 3. bis 4. Trimenon 30-75 Gamma, Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr 100-200 Gamma und Klein- und Schulkinder 150-250 Gamma pro die.

Andere Autoren (BENUA und Mitarb.; McLAGAN und Mitarb.; KEATING und Mitarb.; ROCHE und Mitarb.) glauben jedoch, daß das Trijodthyronin aus Mono- und Dijodtyrosin in der Thyreoidea synthetisiert und von da aus als selbständiges Schilddrüsenhormon (Mischung aus den 4 Hormonen: 1-Thyroxin, 1-3, 5, 3' - und 1-3, 3', 5' - Trijodthyronin und 1-3-3' -Dijodthyronin) sezerniert wird (BLOHMKE).

Amerikanische Therapeuten (FISHER et al.) haben bei Säuglingen recht zufriedenstellende Erfolge mit dem synthetischen 1-Thyroxin-Natrium erzielt, nachdem sie bei Zufuhr getrockneter Schilddrüsenpräparate toxische Erscheinungen erlebt hatten, ohne daß eine altersgemäße körperliche Entwicklung erreicht

worden wäre. Sie möchten dafür das äußerst stoffwechselaktive Trijodthyronin anschuldigen, denn bei durch J^{131} athyreotisch gemachten Affensäuglingen zeigte das 1-Trijodthyronin bereits toxische Erscheinungen, wenn es auch nur in einer Menge gegeben wurde, die für das normale Wachstum und die entsprechende Skelettreifung erforderlich war.

Andere amerikanische Autoren (PICKERING et al.), die ebenfalls eine Na-Thyroxin-Therapie betrieben hatten, verzeichneten einen Schwund aller Hypothyreose-Symptome, ausgenommen das Aufholen des geistigen Entwicklungsrückstandes (wenn die Behandlung nicht rechtzeitig eingesetzt hatte) und das Ausbleiben der Verkleinerung der fibrösen (Knoten-) Kröpfe.

An unserer Klinik wurden alle Probanden ausnahmslos mit Thyreoidin behandelt (= Glandulae thyreoideae siccatae der Firma Merck, Darmstadt; es enthält somit alle Schilddrüsenwirkstoffe), da damals kein anderes therapeutisches Vorgehen zur Diskussion stand.

Die Therapie der Hypothyreose des Kindes unterscheidet sich von der beim Erwachsenen in derselben Situation grundlegend: bei diesem drohen Überdosierungserscheinungen (kardiale Symptome) bei noch nicht ausgeglichener Hypothyreose, bei jenem besteht die Gefahr einer Unterdosierung wegen frühzeitiger Normalisierung der somatischen Symptome - Phänotypus. Es wird eine möglichst hohe Dosierung von Schilddrüsenpräparaten empfohlen (WISKOTT; LABHART), obgleich bereits mit kleinen Dosen recht günstige somatische Erfolge erzielt zu werden pflegen. - Eine weitgehende Normalisierung der geistigen Leistungen wird angestrebt und dies diktiert die Schilddrüsen-Menge, die zugeführt werden soll. Leider werden in dieser Richtung die Hoffnungen nicht erfüllt; die Erfolge sind um so geringer, je später mit der Behandlung begonnen wird.

Daß auch sehr frühzeitige Behandlung enttäuscht, berichten SMITH et al. Sie untersuchten die zur Prüfung der intellektuellen Entwicklung geeigneten Probanden an ihrer Klinik. Sie teilten ihr relativ großes Krankengut in 3 Gruppen auf: 1) schwere kongenitale Hypothyreosen, 2) leichte kongenitale Hypothyreosen und 3) erworbene Hypothyreosen und kamen nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 6 Jahren mit getrockneter Schilddrüse zu dem Ergebnis, daß in Gruppe 1 die Erfolge in geistiger Beziehung auch dann mäßig waren, wenn die

Therapie bereits im 1. Lebenshalbjahr oder Erstjahr begonnen und konsequent durchgeführt worden war (nur bei 12 von 29 Probanden lag der Intelligenzquotient [= IQ] über 90). Selbstverständlich waren die Ergebnisse bei den Probanden der Gruppe 1, deren Therapie erst nach dem 1. Lebensjahr angefangen worden war, weitaus schlechter; von den 50 Kindern hatte keines einen IQ über 90. - In Gruppe 2 hatten 13 von 32 Probanden einen IQ von 90 oder darüber, wenn auch die Behandlung erst spät (in der Regel nach dem 2. Lebensjahr) begonnen wurde. - Die nach dem 2. Lebensjahr erworbene Hypothyreose scheint keinen irreversiblen Schaden in der geistigen Entwicklung zu setzen, 13 von 17 Kindern hatten einen IQ von 90 und darüber.

Die Probanden des von mir gesichteten Krankengutes wurden im April/Mai 1959 zur Nachuntersuchung in die Poliklinik einbestellt. Ein Teil von ihnen war wegen Adressenänderung nicht mehr erreichbar, ein anderer erschien aus anderen Gründen nicht. Auf diese Weise konnten nur 14 der kongenitalen Schilddrüsen-Unterfunktionen ambulant untersucht werden.

Aus Tab. 5 ist ersichtlich, daß die zureichend behandelten Probanden nicht mehr den Eindruck einer Hypothyreose machten und auch die Hämoglobin-, Erythrocyten- und Cholesterinwerte sich normalisiert hatten, während die ungenügend therapierten deutlich den Phänotypus einer Unterfunktion der Glandula thyroidea boten (Prob. 19, 21, 17). - Aus beiden Tabellen (5 und 6) ist zu ersehen, daß nicht alle Probanden ausreichend behandelt worden sind.

Von Interesse sind nun die Gründe, welche für die unregelmäßige und damit ungenügende Behandlung ausgeprägter Hypothyreosen in diesem Krankengut verantwortlich zu machen sind. In den meisten Fällen haben die Eltern der Probanden aus Nachlässigkeit, Bequemlichkeit oder in Ermangelung von Einsicht das regelmäßige Einnehmen des Medikamentes nicht garantiert. Bisweilen verweigerte der Proband selbst die Tabletten. In Einzelfällen riet sogar der Hausarzt (aus Unkenntnis?) zur Reduzierung oder sogar zum Absetzen des Thyreoidins. Manchmal waren auch Eltern und Hausarzt durch stattgehabte Überdosierungserscheinungen übertrieben ängstlich geworden und ließen aus diesem Grunde das Präparat fort. - Es wird festgestellt, daß die Zusammenarbeit zwischen den Erziehungsberechtigten der Probanden und der Klinik einerseits, zwischen Hausarzt und Klinik andererseits sehr zu wünschen übrig läßt. Das ist wohl auch ein wesentlicher Grund für das unregelmäßige Erscheinen oder sogar Fernbleiben von den jeweils dringend in regelmäßigen Intervallen empfohlenen poliklinischen Kontrolluntersuchungen. Diese Situation dürfte aber keine spezifisch für dieses Krankengut anzutreffende sein, denn auch andere Therapeuten (WILKINS) bedauern, daß oft die mangelhafte Zusammenarbeit von Arzt und Eltern die Erfolge

Therapie
Alter bei der Nachuntersuchung
(Jahre)

Therapie ab Lebensjahr

Typische Facies

Makroglossie

Rauhe, tiefe Stimme

Haut
 blass

 rauh, trocken

Dicker Bauch

Nabelhernie

Bewegungsarmut

Obstipation

Hämoglobin
(%)

Erythrocyten
(Millionen)

Cholesterin
(mg%)

Proband

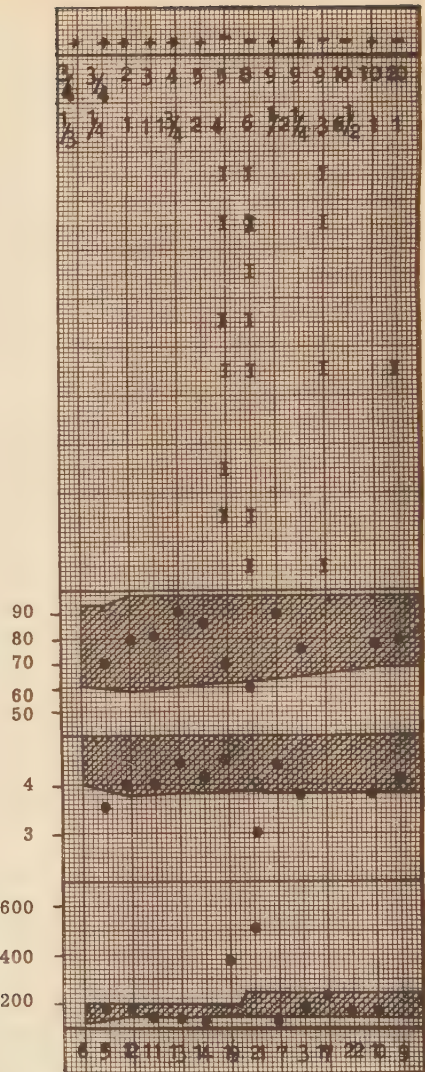


Tabelle 5 - Befunde bei den Kindern mit angeborener Hypothyreose
während der Behandlung (Kontrolluntersuchung 1959)

Entwicklungsalter (Jahre)

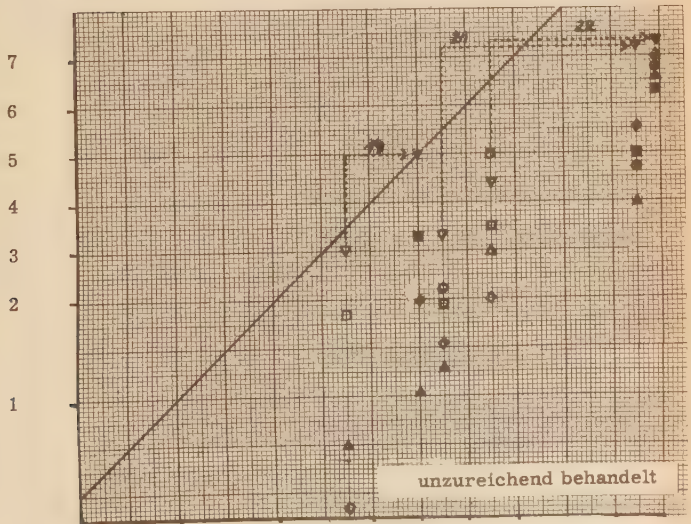
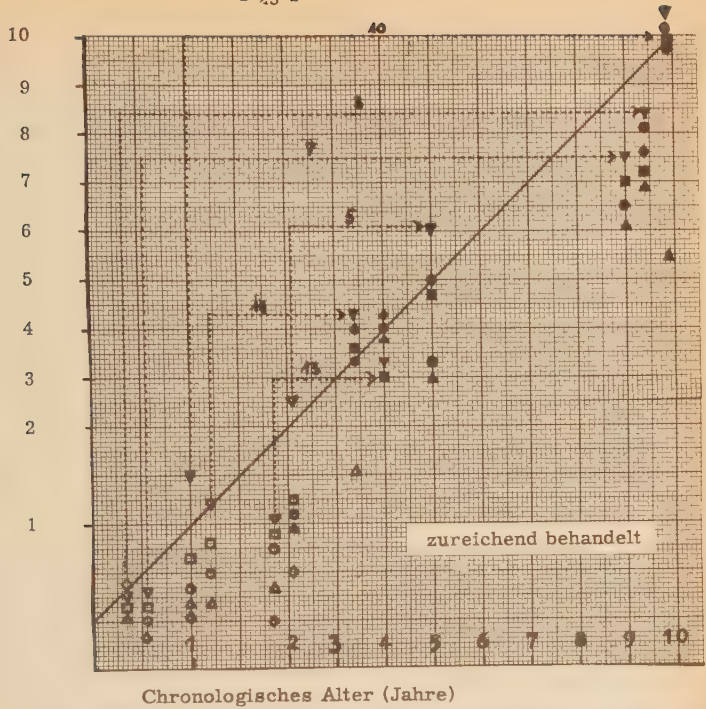


Tabelle 6 - Entwicklungsstand (Ausgangs- wie Kontrollbefunde) bei den Kindern mit congenitaler Hypothyreose:

a) zureichende, b) unzureichende Therapie

unzureichend gestalte.

Tab. 6 zeigt einige charakteristische Verläufe von zureichend und unzureichend behandelten Probanden mit angeborener Schilddrüsen-Unterfunktion. Dargestellt sind die Aufnahme- und Endbefunde betreffend Gewichts-, Längen-, Zahn-, Skelet- und Intelligenzalter.

Bei ausreichender Substitutionstherapie entsprachen die somatischen Erfolge durchaus den Erwartungen (siehe Fotos Seite 25 und 26!). Die Kinder entwickelten sich körperlich altersgerecht, auch wenn die Behandlung erst nach Vollendung des 1. Lebensjahres begonnen worden war (Prob. 11, 13, 5). Das Körpergewicht liegt bei 2 Probanden beträchtlich über dem Durchschnitt (Prob. 5, 11). Während bei den Ausgangsbefunden das Skeletalter am meisten retardiert ist, hinkt bei den Endbefunden die Intelligenz am stärksten nach. Das entspricht den Erfahrungen von SMITH et al. Auf diese Weise entsteht die typische, im Laufe der Jahre zunehmende Diskrepanz zwischen körperlicher und geistiger Entwicklung.

Lediglich bei 2 Probanden (7, 3) erzielten wir trotz angeblich ausreichender Therapie auch somatisch keine voll befriedigenden Ergebnisse. Die täglich zu verabreichende Menge an Thyreoidin betrug bei Proband 7 0,2 und bei Proband 3 0,15 tgl. Entweder wurde es doch nicht in dieser Menge verabreicht, oder die von den Eltern "registrierten" Sensationen beim Kinde waren wirklich da und begrenzten die Steigerung der Thyreoidinmenge.

Bei den 3 aufgezeichneten ungenügend behandelten Probanden (19, 21, 22) erzielten wir auch somatisch keine altersgemäße Entwicklung. 2 von ihnen boten noch unverkennbar das Aussehen einer Schilddrüsen-Unterfunktion, außerdem ließen sich hier auch entsprechende Laboratoriumsbefunde (siehe Tab. 5) erheben.

Proband 22 hatte offenbar auf hausärztlichen Rat als "Erhaltungsdosis" wöchentlich 0,2 g Thyreoidin verordnet bekommen. Proband 21 erhielt das Medikament sehr unregelmäßig, und hier war wohl das häusliche Milieu ursächlich dafür verantwortlich zu machen. Die Angehörigen berichteten zwar spontan von einem flotteren, umgänglicheren Wesen der kleinen Patientin, wenn sie das Präparat nähme, zogen allerdings nicht die Konsequenzen aus dieser selbstgewonne-



Proband 12, H. E.

linkes Foto:
bei der stationären
Aufnahme im Alter
von 1 2/12 Jahren.

rechtes Foto:
nach 3 1/2-wöchiger
Substitutionstherapie.





Proband 13, H. E.

linkes Foto:
bei der stationären
Aufnahme im Alter
von 1 10/12 Jahren

rechtes Foto:
nach 2-jähriger regel-
mäßiger Substitutions-
therapie im Alter von
3 10/12 Jahren



nen Feststellung. - Proband 19 bekam so gut wie überhaupt kein Thyreoidin, weil die Mutter meinte, es sei überflüssig und zwecklos.

Bei allen diesen Probanden, die aus verschiedenen Gründen den Segen einer suffizienten Therapie nicht erfahren hatten, verordneten wir eine regelmäßige Ersatztherapie mit 0,1 bis 0,15 g Thyreoidin pro Tag. Es sollte bei den Probanden wenigstens eine körperlich altersgemäße Entwicklung gewährleistet werden. Die Symptomatologie der Überdosierung wurde genau aufgezeigt. Wir beraumten regelmäßige Kontrolluntersuchungen an und wiesen darauf hin, daß gegebenenfalls die Dosis noch gesteigert werden müsse. Der behandelnde Hausarzt erhielt einen ausführlichen Bericht.

Mehrere Probanden waren an der Klinik über längere Zeit und oft sehr regelmäßig kontrolliert worden. In Tab. 7 sind bei 2 Probanden (10;7) die dabei erhobenen Befunde niedergeschrieben. - Die Tabelle enthält außerdem noch eine Darstellung der Befunde bei 2 Probanden (17;9), die unzureichend behandelt und auch zu sporadisch Kontrollen unterzogen wurden.

Die Kasuistik der in Tab. 7 aufgeführten Probanden sei kurz dargestellt:

Proband 10, K. H., ♂ (Arch. Nr. 1050/50, sowie Poli-BI. 622/59)

In der Familie keine Thyreopathie, die Mutter selbst hat auch keinen Kropf. Das Geburtsgewicht des Probanden betrug 4200 g. Er wird im Alter von 1 Jahr aufgenommen, da er sich zu langsam entwickelt, sehr ruhig ist, nicht sitzt, nicht steht. - Befund: Klassische Hypothyreose (gedunsenes Gesicht mit breiter Nasenwurzel, große Zunge, tiefe, rauhe Stimme, verdickte, trockene, rauhe, kühle und blasse Haut, großer Bauch ohne Nabelhernie, keine Zähne, Bewegungsarmut). Das Längsenalter entspricht 8, das Skeletalter 2 Monaten (re. angedeutetes Hamatum, li. keine Knochenkerne an der Handwurzelaufnahme). Die Anämie (60 % Hb, 3,5 Mill. Ery) ist beträchtlich, die Hypercholesterinämie (287 mg %) deutlich ausgeprägt. -

Nach 2-tägiger Thyreoidin-Verabreichung von je 0,05 pro Tag wird die Dosis auf 0,1 erhöht. Nach 10 Tagen greift der Kleine nach der Puppe, aufgesetzt bleibt er sitzen; nach 14 Tagen lacht er, ist freundlich, zeigt Interesse an der Umgebung. Nach 3 Wochen hält er sich - hingestellt - fest, bleibt stehen, aber noch steif, will noch nicht gehen; nach 4 Wochen stellt er sich allein im Bett. Nach 1/4 Jahr der Behandlung ist das Kind lebhaft, munter, schläft aber wenig, so daß das Thyreoidin auf die Hälfte reduziert wird. Auf der Handwurzelaufnahme sind re. und li. das Hamatum gut zu erkennen. 3 Wochen später läuft das Kind hinter dem Wagen her. Die Dosierung von 0,05 wird regelmäßig eingehalten. Im Alter von 2 10/12 Jahren geht es dem Kleinen gut, jedoch schläft er schlecht, so daß nur noch jeden 2. Tag 0,05 Thyreoidin verabreicht wird. Das

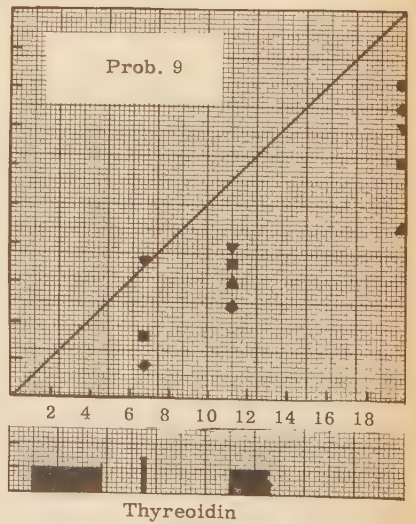
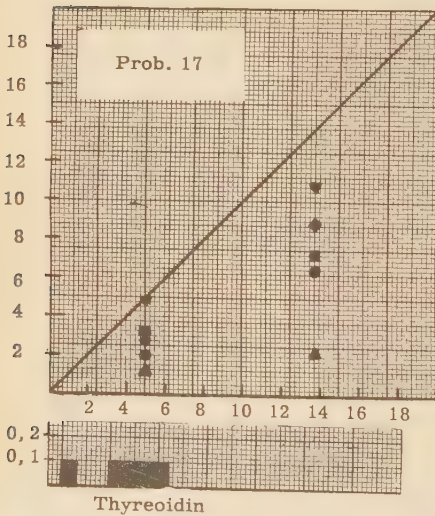
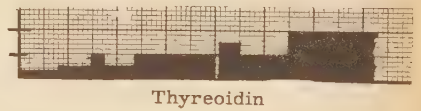
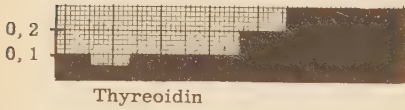
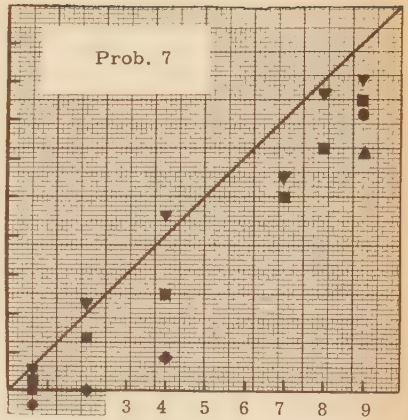
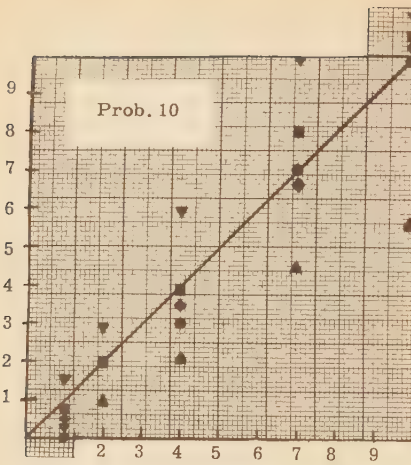


Tabelle 7: Einzelverläufe bei je zwei Probanden unter zureichender (oben) sowie unzureichender (unten) Therapie

Kind spricht noch nicht! Im Alter von 3 Jahren wird die tägliche Dosis auf 0,1 erhöht und zur besseren Verträglichkeit (entsprechend den Angaben von WISKOTT) 3 mal täglich eine Tablette Bepanthen hinzugefügt. Skeletalter und Körperlänge sind altersgemäß. Es besteht erhebliches Übergewicht. - Im Alter von 4 Jahren benimmt sich das Kind und spricht wie ein 2-jähriges. Die Dosierung von 0,1 im Verein mit Bepanthen wird beibehalten. - Mit 6 Jahren wird die Dosis verdoppelt. Der Junge wird etwas lebhafter und schläft gut. Die körperliche Entwicklung ist altersgemäß. Es besteht aber eindeutige Deblilität. - Als 8-jähriger erhält der Junge tgl. 0,3g Thyreoidin. Es besteht keine Obstipation. Die Sprache ist noch weiter zurück als die Intelligenz. Es liegt ein Intelligenzquotient von 55 vor; die Lernfähigkeit ist damit erhalten. Das Kind besucht eine Hilfsschule. Die Lehrer sind mit ihm zufrieden. - Bei der Kontrolluntersuchung im April 1959 (9 Jahre alt) kann festgestellt werden, daß sich der Junge körperlich durchaus altersgemäß entwickelt hat, geistig aber eine sehr deutliche Rückständigkeit verzeichnet werden muß; er steht auf der Stufe eines 5-6jährigen Kindes.

Probant 7, P.O. ♂ (Poli-Bl. 2244/59).

Das Geburtsgewicht betrug 3000 g. - Er wird im Alter von 6 Monaten vom Hausarzt überwiesen mit der Bitte um Untersuchung "ut aliquid fiat zur Beruhigung der Eltern"! - Die Anamnese ergibt: Familie ohne Thyreopathie. Kurz nach der Geburt setzte schnarchende Atmung ein, die sich verstärkte, das Kind war auffallend still, schrie kaum, die Nahrungsaufnahme gestaltete sich mühsam wegen der dicken Zunge. Es lag eine typische Hypothyreose vor, die Trachea war "nackt". - Therapie: jeden 2. Tag 0,05 Thyreoidin. Nach 4 Monaten wurde die Dosis verdoppelt. Das Kind war munterer und lernte laufen. Die Intelligenz war angeblich gut. Mit 2 1/2 Jahren fing das Kind zu sprechen an, war lebhaft. Die Dosis wurde vorübergehend auf 0,1 Thyreoidin erhöht, bald aber wegen Unruhe und urticariellen Exanths wieder um die Hälfte reduziert. Mit 3 1/4 Jahren wurde 0,1 bei zusätzlicher Verabreichung von Bepanthen gut vertragen. Die Therapie wurde regelmäßig 2 Jahre lang durchgeführt, dann "pecuniae causa" (?) für 2 Monate ausgesetzt. - Dann wurde wieder mit der Thyreoidin-Zufuhr begonnen, und zwar erhielt der Junge regelmäßig 0,2 pro Tag. In der Schule komme er schlecht mit (er blieb einmal sitzen), im praktischen Leben sei er anstellig (väterlicher Bauernhof). Mit 9 Jahren ist das typische hypothyreote Erscheinungsbild nicht mehr augenfällig, körperlich ist der Junge fast altersgemäß entwickelt. Die bisherige Therapie von 0,2 Thyreoidin wird beibehalten.

Probant 17, B.H., ♂ (Arch.Nr. 42/51).

Das Geburtsgewicht betrug 3700 g. - Die Eltern sind gesund, die Mutter hat eine leichte euthyreote Struma, die in der Schwangerschaft wuchs und danach wieder auf ihre ursprüngliche Größe zurückging. - Als Säugling war er "faul", still, hat nicht geschrien; er lernte spät laufen. Man wollte die gesamte Symptomatologie durch eine Rachitis bedingt erklären. Im Alter von 3 Jahren wurde mit einer Schilddrüsenhormonzufuhr begonnen und diese 1 1/2 Jahre lang fortgeführt, dann aber unterlassen. Bei einer Kontrolluntersuchung im Alter von 5 Jahren waren die Haut trocken, die Hände plump, die Facies typisch hypothyreot, die Makroglossie sehr deutlich, beide Seitenlappen der Thyreidea etwas hypertrophiert,

der Isthmus selbst war nicht zu tasten. Es lag eine leichte Anämie (73 % Hb, 4 Mill. Ery) vor, eine Hypercholesterinämie (223 mg %) war zu verzeichnen. Der Junge wurde dann noch 2 Jahre lang zu Hause mit Thyreoidin behandelt (0,1 täglich), dann wurden die Tabletten erneut fortgelassen. - Mit 11 Jahren trat das Wechselgebiß, mit 14 Jahren die Sexualbehaarung auf. Bei der jetzigen Kontrolluntersuchung (mit 14 1/2 Jahren) ist die Haut noch trocken, es liegt eine charakteristische hypothyreote Facies und Makroglossie vor, die Obstipation ist nach wie vor zu verzeichnen, eine Hypercholesterinämie (220 mg %) besteht ebenfalls. Der Junge bietet das Bild eines Kretins, die Intelligenz ist schwer beeinträchtigt, es liegt eine Imbezillität vor.

Proband 9, D. L., ♂ (Arch. Nr. 191/46 und 750/51 sowie Poli-Bl. 1741/59)

Die Eltern haben keine Struma, eine 2 Jahre jüngere Schwester ist hypothyreot, gut mit Thyreoidin substituiert; die anderen 2 Geschwister sind gesund. - Das Geburtsgewicht betrug 4000 g. Mit 6 Monaten war er in einer Kinderklinik stationär untersucht worden und eine Unterfunktion der Schilddrüse wurde festgestellt. Die Substitutionstherapie wurde durchgeführt und in den folgenden 4 Jahren fanden vierteljährliche poliklinische Kontrollen statt; die Ergebnisse waren zufriedenstellend. Dann wurde das Medikament über ein Jahr (Krieg) weggelassen. - Der Junge wurde dann im Alter von 6 1/2 Jahren wieder vorgestellt, da er gegen seine Altersgenossen im Wachstum zurückblieb. Es lagen vor: stumpfer Gesichtsausdruck, trockene Haut, vorgewölbtes Abdomen, Nabelhernie, unverständliche Sprache. Er war psychisch stumpf, teilnahmslos und geistig retardiert. Das Skelet- und Längenalter war erheblich zurück, der Grundumsatz war herabgesetzt (-13%), eine leichte Anämie (70 % Hb, 3,72 Mill. Ery) lag vor. - Bei der Therapie wurde 0,3 g Thyreoidin täglich zugeführt; schon nach 4-tägiger Behandlung war das Kind lebhafter, nach 2 Wochen hatte sich der Grundumsatz normalisiert (+5,5%). Das Thyreoidin mußte dann zu Hause wegen Mangels (Nachkriegszeit) abgesetzt werden. - Mit 12 Jahren erfolgte die 2. stationäre Aufnahme. Es wurde folgender Befund erhoben: körperlich zurück, Makroglossie, trockene Haut, plumpe Hände und Füße, träge Motorik, apfelgroße, weiche diffuse Struma, Bradykardie, schlaffe Bauchdecken, Rectusdiastase, Oligophrenie (läppisch, teilnahmslos, ehrgeizig, gutmütig, seine Fähigkeiten weit überschätzend). Beim therapeutischen Vorgehen sollte 0,1 Thyreoidin pro Tag und später mehr verabreicht werden. - Im Alter von 14 Jahren mußte ein neben der Luftröhre liegender und diese alterierender (Atemnot) Knoten am Hals entfernt werden, der sich als Schilddrüsengewebe erwies. Die Kontrolluntersuchung wurde jetzt im Alter von 20 Jahren vorgenommen. Der Proband ist körperlich und geistig zurück, er hat eine unartikulierte Sprache, die Haut ist trocken, eine typische hypothyreote Facies wird vermißt. Die Genitalbehaarung ist spärlich und von femininem Typ, der Bartwuchs ist gering. Neben der Trachea ist li. ein beweglicher Knoten zu tasten. Der Patient ist in der Landwirtschaft tätig; in den letzten Jahren wurde keinerlei Behandlung durchgeführt. - Der Proband erscheint im Juni 1959 zu einer erneuten Kontrolluntersuchung. Er war 1/2 Monat mit 0,1 und 1 1/2 Monate mit 0,2 Thyreoidin substituiert worden. Zu Behandlungsbeginn trat eine starke Diurese auf und der Proband bot jetzt keine typische hypothyreote Symptomatologie. Auch der Knoten am Hals wurde nicht mehr getastet.

Bemerkenswert ist, daß der Proband aus einer Familie stammt, wo eine 2 Jahre jüngere Schwester ebenfalls hypothyreot ist. Da bei ihm eine Athyreose im Säuglingsalter festgestellt worden war und auch später in der Anamnese kein Kropf vermerkt ist, kann man wohl annehmen, daß früher keine Struma vorgelegen hat. - Im Alter von 14 Jahren wurde bei ihm ein Knoten am Hals entfernt, der Atembeschwerden verursacht hatte und der sich histologisch als Schilddrüsengewebe darstellte. Bei der Nachuntersuchung im April 1959 - im Alter von 20 Jahren - war li. neben der Trachea ein kleiner beweglicher Knoten zu tasten, bei dem es sich wohl um Schilddrüsengewebe handeln dürfte. - Beim frühzeitig (congenital?) aufgetretenen Bild einer Hypothyreose (ohne Vergrößerung der Drüse) kommt es gelegentlich erst nach Jahren zur Ausbildung eines Knotenkropfes. Dieser Proband hat Ähnlichkeit mit den von WILKINS et al. beschriebenen, wo bei familiärer Häufung ein Enzymdefekt in der Glandula thyreoidea (inborn error) vorliegen dürfte. Sicher ist es kein Jodmangel, der die Situation hervorruft.

Wenn insgesamt betrachtet die therapeutischen Erfolge in unserem Krankengut nicht befriedigen, dann liegt das einmal an der unregelmäßigen und unzureichend durchgeführten Substitutionstherapie, das andere Mal daran, daß diese zu spät einsetzte. Aber auch bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn sind die Ergebnisse nur in körperlicher, nicht in geistiger Hinsicht zufriedenstellend (SMITH et al.).

Es bleibt zu fragen und zu antworten, warum ein Fötus ohne Schilddrüse im extrauterinen Leben keine normale geistige Reifung erzielt, wenn er auch gleich nach der Geburt eine Substitutionstherapie erfährt und diese konsequent durchgeführt wird. - Die Frage der Beziehungen zwischen der Schilddrüse der Mutter und der des Kindes, zwischen dem TSH der Mutter und dem des Fötus und zwischen den Schilddrüsenhormonen der Mutter und des Kindes bzw. Fötus ist heute so zu beantworten:

Das TSH der Mutter geht als makromolekularer Eiweißkörper nicht auf den Fötus über (PETERSON und YOUNG; NIKITOVITCH und KNOBEL).

Normalerweise steigt der PBI-Spiegel (und so auch Schilddrüsenhormonspiegel) in der Gravidität an, die Schilddrüsenhormone der Mutter gehen via

Placenta auf den Feten über (2:1 Ratio). Diese und die von der Thyreoidea des Feten gebildeten Schilddrüsenhormone reichen aus, um eine normale Entwicklung des Feten zu gewährleisten.

Gelangt bei sehr hohem Schilddrüsenhormongehalt im Serum der Mutter relativ viel Schilddrüsenhormon in den Organismus des Feten (für einen Hypermetabolismus bei diesem wohl nicht ausreichend), dann wird dessen TSH-Abgabe aus der Adenohypophyse unterbleiben und seine eigene Thyreoidea kaum Schilddrüsenwirkstoff abgeben. Nach der Geburt wird beim Neugeborenen sehr zögernd (erst gegen Ende der 1. Lebenswoche) die Eigenproduktion an Schilddrüsenhormonen aufgenommen werden - also eine transitorische Unterfunktion der Thyreoidea des Neugeborenen vorliegen (LUSTED und PICKERING; GRUMBACH und WERNER; CARR et al.).

Geht von der Mutter die übliche Schilddrüsenhormonmenge auf den Feten nicht über, dann hypertrophiert dessen (sonst normale) Thyreoidea unter dem Einfluß des TSH der eigenen Hypophyse (Struma beim Neugeborenen) und kompensiert das Defizit - es fehlt die Symptomatologie der Hypothyreose beim Neugeborenen. Fehlt in dieser Situation (hypothyreote Mutter) die Schilddrüse des Feten, dann ist das Vorliegen eines Hormondefizits beim Feten offensichtlich und die typische hypothyreotische Symptomatologie schon beim Neugeborenen anzutreffen.

Eine Probandin unseres Krankengutes bietet in der Anamnese und dem Befund Kriterien, die den hier skizzierten Mechanismus bei ihr annehmen lassen:

Proband Nr. 1, Z. D., ♀ (Arch. Nr. 1657/57)

wurde im Alter von 3 Wochen aufgenommen. Das Geburtsgewicht hatte 4600 g betragen. - Die Mutter hatte eine euthyreote Struma. - Dem Geburtshelfer fielen die gedunsene Haut, die Trinkfaulheit und die Blässe des Neugeborenen auf. In kurzer Zeit zeigte sich ein Hämoglobinabfall von 84 % auf 53 % und darunter. - Bei der stationären Aufnahme war das typische, wenn auch nicht voll ausgeprägte hypothyreote Erscheinungsbild vorhanden. Die Röntgenuntersuchung des Skelets ergab einen Knochen-Entwicklungsrückstand, der dem Fetalalter entsprach. In der 7. Lebenswoche wurde mit der Ersatztherapie (jeden 2. Tag 0,025 g Thyreoidin) begonnen. Nach 2 Wochen wurde die Dosis verdoppelt. Es besserten sich die Anämie und die Lethargie, die Hauterscheinungen schwanden. Nach 8-wöchiger Therapie war der Skeletrückstand aufgeholt. Mit 3 1/2 Monaten trat plötzlich der Exitus letalis an abszedierender Pneumonie ein. Die Obduktion bestätigte das Vorliegen einer Athyreose. Schilddrüsengewebe war auch an atypischer Stelle (Zungengrund) nicht aufzufinden.

Bei diesem athyreotischen Feten und Neugeborenen, wo die typische Symptomatologie schon so zeitig vorlag, war von der Mutter nicht ausreichend Schilddrüsenhormon über die Placenta übergegangen.

Es ist zu diskutieren, ob bei erneuter Schwangerschaft der kropftragenden Mutter in der 2. Hälfte der Gravidität eine Zufuhr von Wirkstoffen der Thyreoidea vorgenommen werden sollte.

Aber auch bei normaler Versorgung des Feten mit Schilddrüsenhormonen von der Mutter dürfte diese Menge bei unzureichender Tätigkeit der Thyreoidea (oder Fehlen derselben) des Feten nur ausreichen, um den Phänotypus eines hypothyreotischen Feten bzw. Neugeborenen zu verhindern, sie gewährleistet aber nicht eine normale Skelettreifung und Hirnentwicklung (LUSTED und PICKERING; GRUMBACH und WERNER; WILKINS; WILKINS; SMITH et al.).

Man müßte also in jedem Falle, wo ein Fehlen der Thyreoidea beim Feten angenommen werden dürfte, bei der Mutter die hypothyreote Situation beseitigen, ja sogar bei euthyreoter Situation in der 2. Hälfte der Gravidität der Mutter Thyreoidin zuführen.

Die Hypothyreose der Mutter ist selten die Ursache der Athyreose beim Feten (CARR et al.). Von 17 Müttern, die einmal einen sporadischen Kretin geboren hatten, waren 12 euthyreot, 4 fast euthyreot, 1 war hypothyreot. LOWREY et al. weisen darauf hin, daß wenn eine Frau schon 2 athyreote Kinder zur Welt gebracht hat, das weitere Kind auch eine Athyreose haben wird. In diesen Fällen soll während der Schwangerschaft ausreichend Schilddrüsenhormon verabreicht werden. Beste Erfolge verzeichneten damit CARR et al. in einem Falle.

Die stärkste Entwicklung des Großhirns intra-uterin erfolgt im 8. Fetalmonat; bei der Geburt beträgt die Hirnmasse 25 % des endgültigen Hirns des Erwachsenen. Die Hälfte des postnatalen Hirnwachstums wird im 1. Lebensjahr bewältigt, davon die Hälfte im 1. Lebenshalbjahr (LOWREY et al. ; SMITH et al.). - So ist zu verstehen, daß ein Mangel an Schilddrüsenwirkstoffen umso stärker von Nachteil ist, je zeitiger er auftritt und umso weniger durch Substitution zu erreichen ist, je später mit der Therapie begonnen wird.

Für die angeborene Hypothyreose bleibt festzuhalten, daß es nur durch Schilddrüsenhormonzufuhr bei der Mutter gelingen wird, die unangenehme Situation des beim Kinde vorliegenden und therapeutisch nicht zu beeinflussenden

Cerebralschadens prophylaktisch anzugehen. Voraussetzung dazu ist die Diagnosestellung der Athyreose beim Feten in utero! Bis heute kann aber die Frage nach dem "wie diagnostizieren" nicht beantwortet werden.

Es ist von Bedeutung, auf mehrere Beiträge zu dieser Frage hinzuweisen, wie sie in dem neuzeitigen Schrifttum vorzufinden sind. BERNHEIM et al. sind der Ansicht, daß es sich bei dem kongenitalen Myxödem um eine genetische Krankheitseinheit handelt.

Sie halten folgenden Vererbungsmodus für wahrscheinlich: Die Entstehung des M. Basedow, des toxischen Schilddrüsenadenoms und der angeborenen Hypothyreose ist auf das Vorhandensein eines und des gleichen pathologischen Gens bei den erkrankten Personen zurückzuführen. Personen mit kongenitaler Hypothyreose führen das pathologische Gen homozygot. Die heterozygoten Träger des Gens leiden an einfacher Struma, M. Basedow oder weisen Anomalien des Jodstoffwechsels auf. - Außer der Anwesenheit des pathologischen Gens in homozygoter Dosis scheint eine verringerte placentare Permeabilität für die Wirkstoffe der Schilddrüse noch für die Entstehung eines angeborenen Myxödems erforderlich. Die Wirkungsweise des pathologischen Gens soll in einem erhöhten Verbrauch an Schilddrüsenhormonen durch die Körperzellen bestehen.

Dieselben Autoren beobachteten an ihrem (50 Kinder betreffenden) Krankengut in der Familienanamnese gehäufte Schilddrüsen Erkrankungen. Außerdem neigten klinisch gesund imponierende Eltern myxödematöser Kinder zu gewissen funktionellen Störungen, insbesondere zu einer Anreicherung von radioaktivem Jod in der Glandula thyreoidea.

In unserem Krankengut mit angeborenen Hypothyreosen konnten nur bei 6 Probanden in der Familie Schilddrüsen Erkrankungen eruiert werden. Die Probanden Nr. 17 und 9 wurden bereits oben in extenso beschrieben. Die Mutter eines 3. Probanden hatte einen leichten Kropf, der während der Schwangerschaft wuchs und sich nach der Entbindung wieder auf seine ursprüngliche Größe zurückgebildet hatte. In einem weiteren Falle litt der 2 Jahre jüngere Bruder unseres Probanden ebenfalls an Unterfunktion der Schilddrüse, die unter regelmäßiger Therapie anscheinend zufriedenstellend beeinflußt werden konnte. Bei einem 5. Probanden (Nr. 6) wies der Vater eine Hyperthyreose auf. - Die Mutter unseres Probanden Nr. 5 besaß schon seit ihrem 10. Lebensjahr eine euthyreote Struma. Bei dem Probanden Nr. 12 erfuhren wir von einer Kropf-

operation der Großmutter väterlicherseits und der Schwester der Mutter. Bemerkenswert war hier, daß eine Erbanlage von der Vater- und Mutterseite vorlag.

Von Bedeutung ist auch der Bericht von MAYER und HEMMER über Menstruationsanomalien, gehäufte Sterilität sowie hohe kindliche Verluste durch Fehlgeburten und Mißbildungen (insbesondere Athyreosen und Herzfehler) bei myxödematösen Frauen (Embryopathia thyreotica).

II. ERWORBENE HYPOTHYREOSEN

Das Krankengut der erworbenen Hypothyreose umfaßt 9 Probanden. Es überwiegen auch hier die Mädchen (7 ♀, 2 ♂). Ein Teil der Probanden hat eine Struma (4), bei dem anderen wird der Kropf vermißt (5).

Tab. 8 gibt einen Überblick über den Zeitpunkt des Ausbruchs der Erkrankung (nach anamnestischen Angaben), ihre Diagnosestellung sowie die Dauer und Güte der Behandlung. Auch hier wurden - ähnlich wie bei den kongenitalen - von den 9 erworbenen nur 5 von den einweisenden Ärzten richtig erkannt, obgleich die charakteristische, lehrbuchmäßige Symptomatologie (siehe Tab. 9) mit dem entsprechenden Knick in der Entwicklung vorlag. Bei den Probanden ohne Struma verstrich in der Regel ein größerer Zeitraum von der Manifestation der Erkrankung bis zu ihrer Diagnosestellung als bei den strumabehafteten Kindern.

Tab. 10 gibt einen Gesamtüberblick über die Aufnahmebefunde von Gewichts-, Längen-, Zahn-, Skelet- und Intelligenzalter der unbehandelt zu uns gekommenen erworbenen Hypothyreosen. Das Untersuchungsgut ist in Probanden ohne und mit Struma unterteilt. Die waagerechten Linien in den beiden graphischen Darstellungen bezeichnen die Zeit vom Ausbruch der Erkrankung bis zu ihrer Erkennung. Es ist generell festzustellen, daß die allgemeine Retardierung umso stärker ausgeprägt ist, je länger der Krankheitsbeginn zurückliegt. Dies kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei den strumalosen Probanden Nr. 4 und 5 sowie bei den strumatragenden Kindern Nr. 2 und 4. Da man hier aber nur auf die von den Angehörigen sehr ungenauen anamnestischen Angaben angewiesen ist, läßt sich - zumal bei dem wenig umfangreichen Krankengut - diese an sich

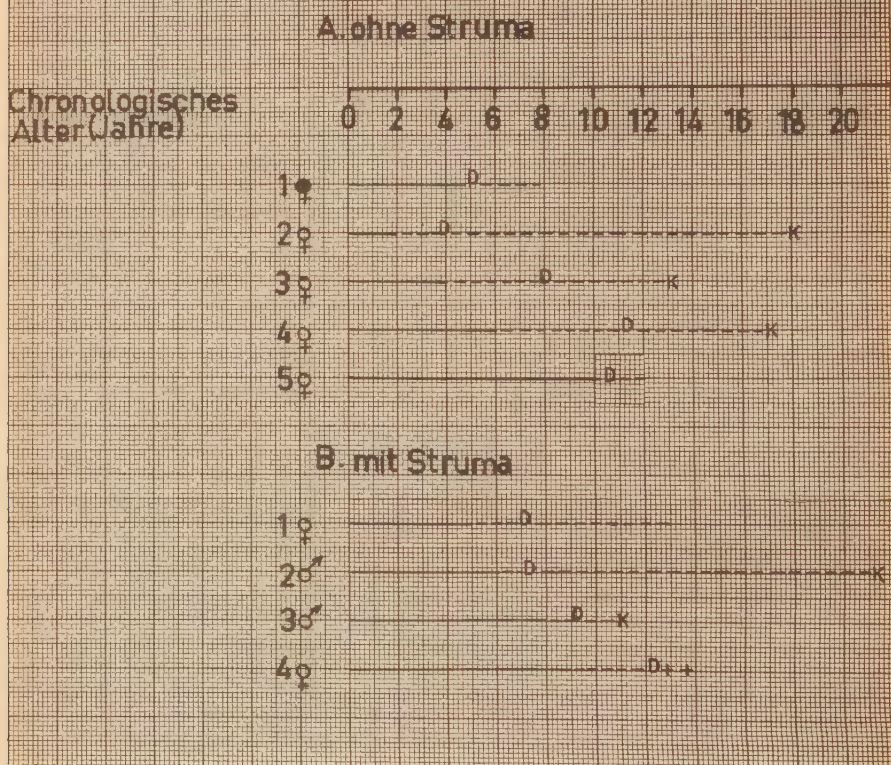


Tabelle 8: Verlauf bei Probanden mit erworbener Hypothyreose

Dauer der normalen Entwicklung	_____
Zeitspanne der typischen Symptomatologie der Hypothyreose (n. anamnestischen Angaben):	-----
Zeitpunkt der Diagnosestellung:	D
Therapie: a) ausreichend	+++++++
b) unzureichend	-----
Kontrolluntersuchung 1959	K

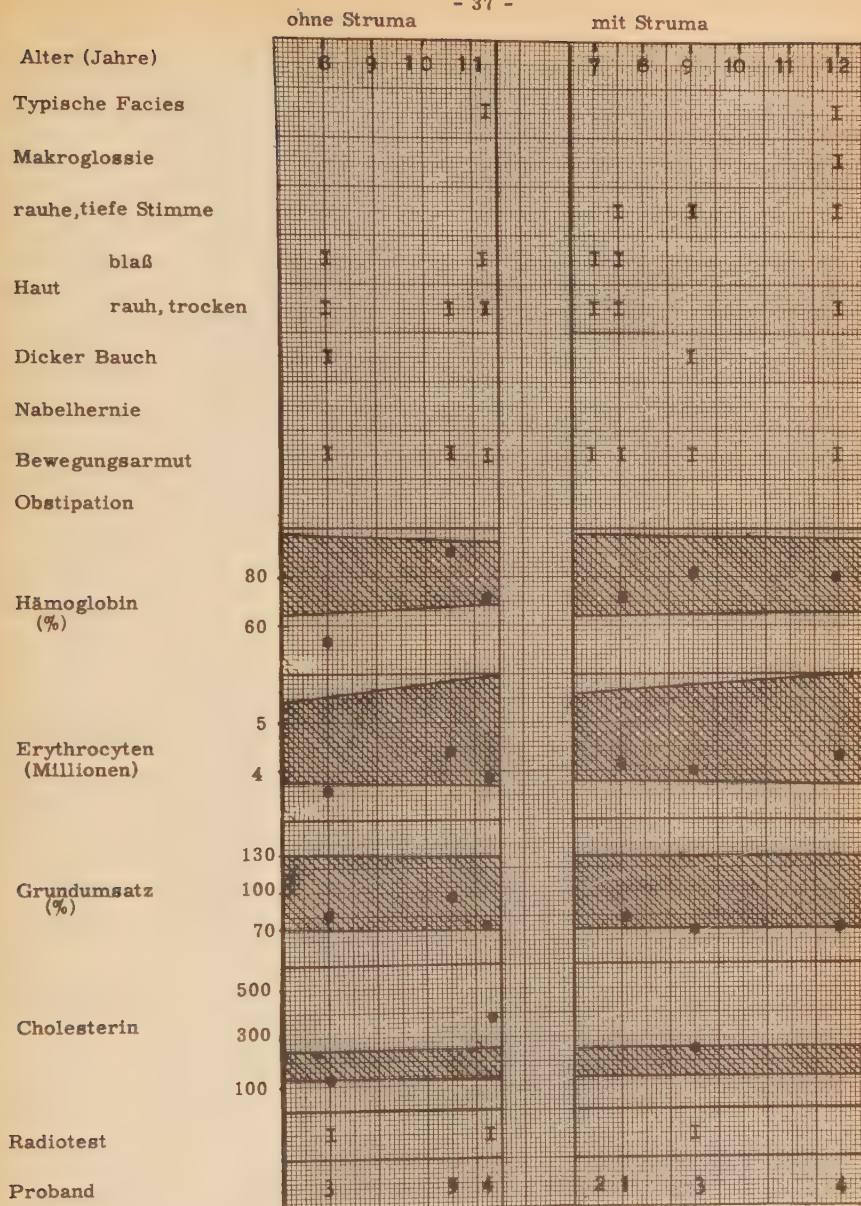


Tabelle 9: Aufnahmebefunde bei den Kindern mit erworbener Hypothyreose

Entwicklungsstand (Jahre)

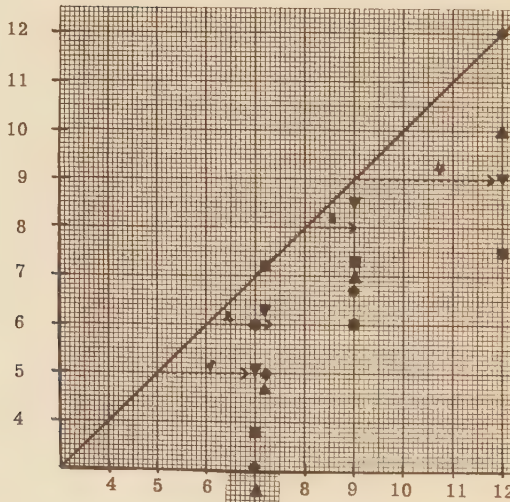
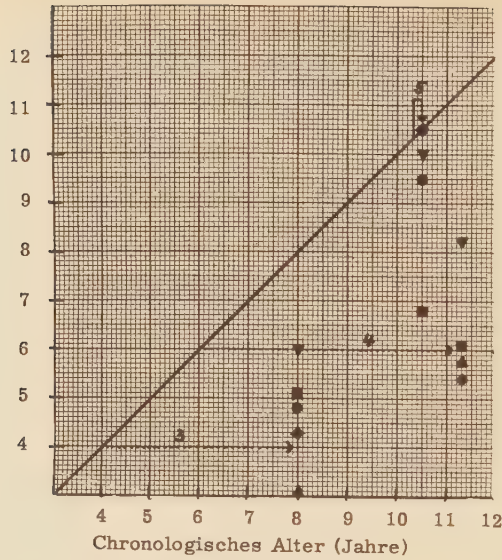


Tabelle 10: Entwicklungsstand bei den Probanden mit erworbener Hypothyreose bei der Aufnahme

natürliche Tatsache nicht ohne weiteres zur Regel machen.

Die Ursache der erworbenen Hypothyreose ist nur in Ausnahmefällen zu eruieren. Es kommen dafür in Frage: Infektionen, infiltrative Prozesse, operative Eingriffe (Kachexia strumipriva, Strahlenschädigung), Überdosierung von Thyreostatica und unbekannte Ursachen (= primäre Schilddrüsen-Atrophie) oder die Unterfunktion des Organs tritt im Rahmen einer Hypophysen-Vorderlappen-Insuffizienz auf (TSH-Mangel). Die Unterscheidung gegenüber der kongenitalen Form ist meist nicht schwierig: bei der erworbenen ist die körperliche und geistige Entwicklung in den ersten Lebensjahren normal; die Krankheit tritt schleichend auf; Wachstum und Intelligenz sind verständlicherweise meist weniger beeinträchtigt als bei der angeborenen Schilddrüsenunterfunktion.

Die Therapie gestaltet sich bei den erworbenen Formen der Hypothyreose genauso wie bei den angeborenen. Einzig und allein die regelmäßig verabreichte und zureichend durchgeführte Ersatztherapie mit den Wirkstoffen der Thyreoidea bietet Aussicht auf Erfolg.

Tab. 11 berichtet von den Probanden, die sich bei der Nachuntersuchung im April/Mai 1959 gemeldet haben. Man sieht, daß erstaunlicherweise trotz mangelhafter Behandlung wenig hypothyreote Züge vorhanden sind. Es fallen nur die Bewegungsarmut, die Hypercholesterinämie (Proband Nr. 2 ohne Struma) sowie die rauhe und trockene Haut ins Auge. Zu berücksichtigen bleibt allerdings, daß bei zwei Probanden (Proband 3 ohne Struma und Proband 2 mit Struma) nur eine temporäre Schilddrüsenstörung vorgelegen haben muß. Man ist zu dieser Annahme berechtigt, nachdem die Symptomatologie bei den Probanden ohne therapeutische Bemühungen recht bald geschwunden war. Die Ätiologie blieb unklar.

In Tab. 12 sind die Verläufe bei den Probanden mit erworbener Hypothyreose aufgezeigt und das Gewichts-, Längen-, Zahn-, Skelet- und Intelligenzalter dargestellt. Bemerkenswert ist, daß die Beobachtung von SMITH et al., die nach dem 2. Lebensjahr aufgetretenen (erworbenen) Hypothyreosen scheinen keinen permanenten Cerebralschaden zu setzen (s. Seite 20), an diesem Kranken-
gut nur bedingt bestätigt werden konnte: bei den kontrollierten Probanden mit Struma ist die Intelligenz annähernd altersgerecht; hingegen sind die zwei strumalosen Probanden geistig beträchtlich retardiert.

- 40 - ohne Struma mit Struma

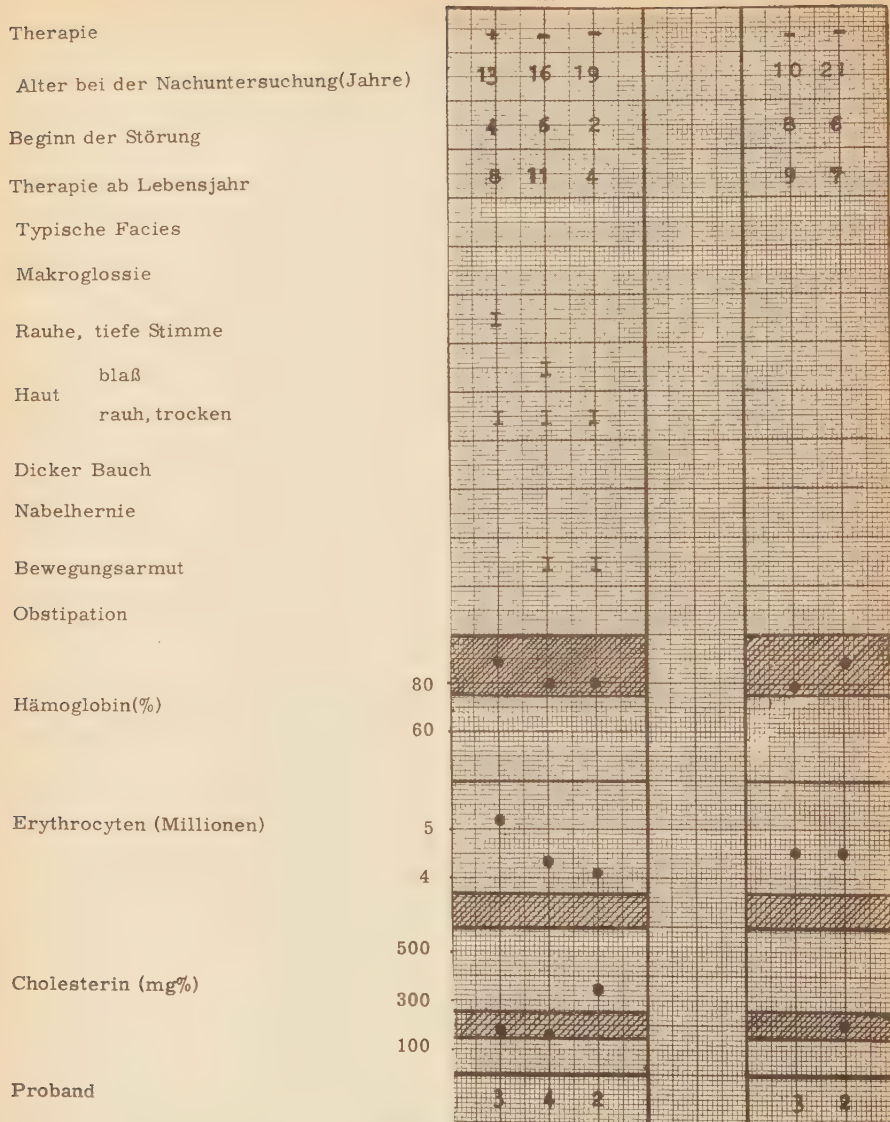
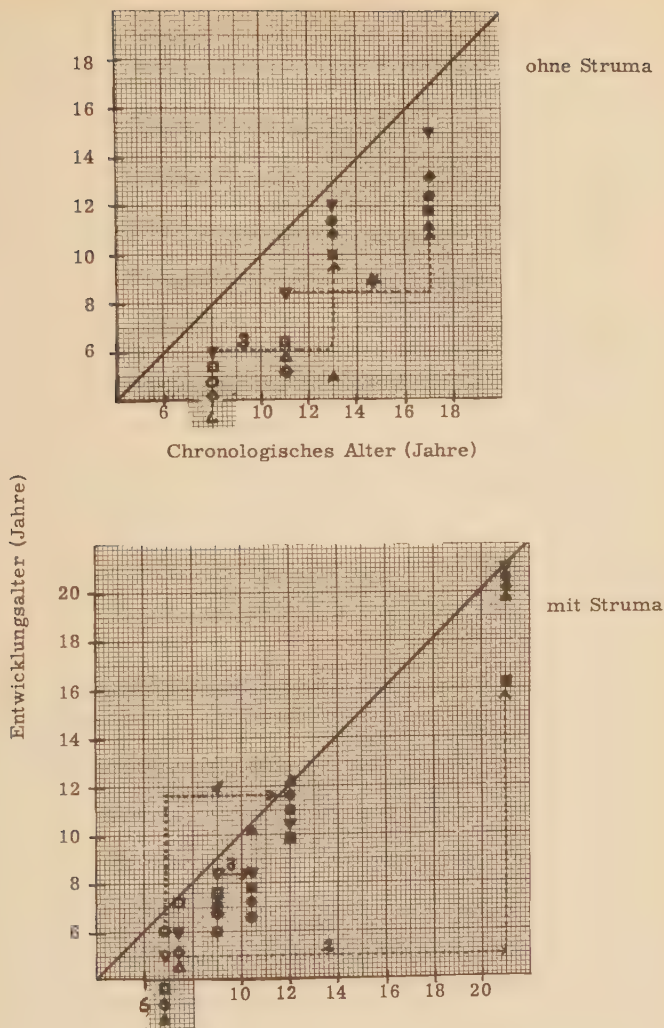


Tabelle 11: Befunde bei der Kontrolluntersuchung (1959) von Probanden mit erworbener Hypothyreose, die zureichend und unzureichend behandelt wurden



Tabelle

Tabelle 12: Entwicklungsstand (Ausgangs- wie Kontrollbefunde) bei den Kindern mit erworbener Hypothyreose:
a) zureichende, b) unzureichende Therapie.

Bei den Probanden war die Ätiologie nicht mit Sicherheit geklärt worden. Die Probanden ohne Kropf ließen eine globale Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens vermissen. Es hätte somit ein TSH-Mangel isolierter Natur vorliegen müssen, oder es handelte sich doch um eine Atrophie der Thyreoidea - aus unklarer Ursache. - Bei den Kropfträgern war eine der in Abschnitt "Pathologie und Pathophysiologie der Schilddrüse" aufgezeigten Noxen als ätiologischer Faktor zu diskutieren. Würzburg und Umgebung stellt kein Strumagebiet dar und ein Jodmangel war somit als Noxe für die Störung als unwahrscheinlich abzulehnen. Eine vorausgehende Medikation von Thyreostatica war auszuschließen, eine einseitige Ernährung mit Kohl konnte nicht ermittelt werden - so daß nach einem genetischen Defekt im Organ gefahndet werden mußte. Dies umsomehr, da heute bekannt ist, daß die Struma in dieser Situation nicht gleich bei der Geburt vorliegen muß und erst später im Leben zur Ausprägung kommt. (Proband Nr. 3 mit Struma) (WILKINS et al., STANBURY und HEDGE, McGIRR und HUTCHISON).

Die Störung bei einem der Probanden soll bei der Diskussion dieser Fragestellung genau erörtert werden.

Proband 3 mit Struma: H. A., ♂ (Arch. Nr. 1386/58, Poli-BI. 1791/59)

Die Mutter hat seit dem 13./14. Lebensjahr einen Kropf, der sich während der Gravidität angeblich nicht veränderte; eine verstärkte Atemnot wird aber vermerkt. Ein 20-jähriger Bruder hat seit einigen Jahren eine kleine Struma ohne hypothyreote Zeichen, bei dem 12-jährigen Bruder wird seit dem 11. Lebensjahr eine nicht sehr große Struma registriert; diese wird seit einiger Zeit vom Hausarzt (erfolglos) mit Jodtropfen behandelt. Der Vater und zwei andere Geschwister sind gesund und lassen einen Kropf vermissen. Eine Cousine der Mutter ist Kropfträgerin. - Im Wohnort seien mehrere Leute mit Strumen behaftet, einige Mädchen hätten sich in letzter Zeit "operieren" lassen. Wieweit Inzucht in dem kleinen Dorfe eine Rolle spielt, war nicht mit Sicherheit zu klären.

Der bei der stat. Aufnahme 9-jährige Junge hatte erstmals 7-8 Monate vorher ein Dickerwerden des Halses bemerkt. Seitdem nahm der Halsumfang rasch zu. Der Bauch wurde dicker, der Knabe war verlangsamt und eine Bewegungsarmut machte sich bemerkbar. Eine Obstipation wird vermißt. In der Schule kommt der Junge gut mit. Eine Behandlung wurde 4 Wochen lang vom Homöopathen (sine effectu) vorgenommen. Der Junge kommt wegen einer erheblichen diffusen, weichen bis derben, nicht druckschmerzhaften Struma (li. Lappen mehr befallen als re., Isthmus deutlich vergrößert) ohne Schwirren oder Pulsation zur stationären Aufnahme. Es kann eine leichte allgemeine psychische Verlangsamung ohne deutliche intellektuelle Ausfälle verzeichnet werden. Die Haut ist an den dem Licht

ausgesetzten Körperstellen gelb-bräunlich pigmentiert, ein typisches Myxödem liegt nicht vor, doch ist die Stimme leicht heiser, schnarrend. Das Abdomen ist vorgewölbt, das Gebiß weist 4 bleibende Molaren auf (6-Jahres-Molare), ebenso gehören die oberen und unteren Schneidezähne dem bleibenden Gebiß (Wechselgebiß) an. Das Skeletalter ist rund 2 Jahre zurück. Der Grundumsatz beträgt - 27,4 %. Im EKG wird eine Sinusarrhythmie mit flachen T-Zacken in allen Ableitungen bei Steiltyp angetroffen. Die Intelligenzleistungen bleiben etwa zwei Jahre hinter dem Durchschnitt zurück. Das Serum-Cholesterin ist normal. Es lagen somit leichte hypothyreote Zeichen vor; eine Struma maligna mußte ausgeschlossen werden.

Wir führten eingehende Untersuchungen des Jodstoffwechsels unter Heranziehung radioaktiver Isotopen durch. Dabei ergab sich über dem etwas derberen fraglichen Areal im Bereich des re. Seitenlappens kein gesteigerter Jodstoffwechsel. Die Schilddrüse zeigte eine gierige Aufnahme des Radiojodes, das aber über 24 bzw. 48 Stunden hinaus sehr festgehalten (und nicht wie beim Morbus Basedow rasch abgegeben) wurde. Dieser Befund konnte für das Vorliegen einer Jodmangelstruma sprechen, doch sind auch sporadische (familiär gehäufte und einen genetisch-hereditären Enzymdefekt vermuten lassende) Kröpfe bekannt geworden, die dasselbe Verhalten bei der Jodaufnahme aufweisen, ohne daß eine Jodmangelstruma vorliegen mußte (s. Seite 31).

Da nach den Berichten von GREER und ASTWOOD sowie McCOUCHY eine sehr rasche Verkleinerung von sporadischen atoxischen Kröpfen (auch Hashimoto-, doch nicht Knotenkröpfen) unter Zufuhr von getrockneter Schilddrüse eintritt (wohl Feedback-Mechanismus), wurde Thyreoidin zugeführt.

Es sei nur am Rande erwähnt, daß REINHOLD 1894 als erster getrocknete Schilddrüse bei kropfleidenden Geisteskranken verabreicht hat.

Unter Zufuhr von 0,1 Thyreoidin pro die bei dem Probanden H. A. trat eine schnelle Verkleinerung des Kropfes (der Halsumfang nahm innerhalb einer Woche von 34,5 auf 32,0 cm ab) ein und der Junge wurde entlassen; der Halsumfang betrug 31,0 cm. Pro Woche sollte 2 x 0,1 Thyreoidin zugeführt werden. - Die Kontrolluntersuchung wurde im Alter von 9 8/12 Jahren vorgenommen. Der Proband hatte (auf Anweisung des Hausarztes) kein Thyreoidin mehr bekommen. Die Einwohner seines Wohnsitzes bezeichneten den Jungen als viel lebhafter und aufgeweckter. Bei der Schilddrüse glaubten wir eine erneute Volumenzunahme registrieren zu müssen.

Es liegt entweder eine Jodmangelstruma vor oder - und das ist auf Grund der Familienanamnese wahrscheinlicher - eine Störung in der Bildung von Schild-

drüsenhormonen, indem von außen durch irgendeine Noxe oder endogen-genetisch-hereditär ein gewisser Enzymdefekt in der Thyreoidea vorhanden ist. Wir neigen mehr zu dieser Annahme, denn nicht alle Familienmitglieder hatten eine Struma und eines der kropftragenden Familienangehörigen wurde mit "Jod-tropfen" erfolglos behandelt. Die Häufung von Strumen im Ort könnte durchaus für einen Jodmangel oder eine anderweitige lokale strumigene (exogene) Noxe sprechen, andererseits kann Inzucht vorliegen und so eine Häufung von genetisch-hereditären Defekten ermöglichen.

CLAYTON et al. berichten über einen familiären Kropf mit einem Defekt im intermediären Thyroxinstoffwechsel, ohne daß eine Hypothyreose vorgelegen hat. Es wurde bei mehreren Familienmitgliedern ein Defekt in der Thyroxinsynthese beobachtet, indem diese Jod organisch nicht zu binden vermochte. Die Radiojodaufnahme erfolgte stürmisch, doch trat nach Kalium-thiocyanat (KSCN) eine deutliche Abgabe des in der Thyreoidea gespeicherten Radiojodes ein. Dieses Verhalten wird als Zeichen einer Störung des Thyroxinaufbaues gewertet. Leider konnte (aus technischen Gründen) bei unseren Probanden die KSCN-Methode nicht angewandt werden, die wohl eine genauere Einordnung der Störung bei diesem Probanden ermöglicht hätte.

In Tab. 13 werden 3 Einzelverläufe von ungenügend behandelten Probanden mit erworbener Hypothyreose - ohne Kropf - dargestellt.

Proband Nr. 2, ohne Struma, B.K., ♀ (Arch.Nr. 1241/53, Poli-Bl. 1773/59)

Die Mutter zeigte von Jugend an thyreotoxische Züge. Nach der Strumektomie war eine Besserung zu verzeichnen, momentan ist wieder eine Vergrößerung des Schilddrüsenrestes zu bemerken. Die Probandin war bis zum 2. Lebensjahr unauffällig, seither war sie obstipiert, hatte eine trockene Haut, war bewegungsarm und verlangsamt. Im Alter von 4 Jahren wurde eine Schilddrüsen-Unterfunktion festgestellt und 0,1 Thyreoidin täglich verabreicht. Prompt setzte ein Schwinden der Symptomatologie ein, das Längenwachstum kam in Gang, bald seien aber Überdosierungserscheinungen aufgetreten; dann mußte das Medikament (kriegsbedingt) abgesetzt werden. Im Alter von 7 Jahren wurde die Hernia umbilicalis operiert. Im Alter von 10 Jahren wurde erneut die Thyreoidin-Medikation (mit gutem Erfolg) vorgenommen. Im Alter von 13 Jahren bei uns stationär beurteilt: gedrungener Körperbau, Minderwuchs, breite Nasenwurzel, trockene und spröde Haut, keine tiefe Stimme, doch Makroglossie, keine sekundären Geschlechtsmerkmale, geistige Reaktionen nicht auffällig verlangsamt. Das Skeletalalter war rund 4 - 5 Jahre retardiert. Die Sella turcica ist vertieft, eine Hypercholesterinämie (497 mg %) liegt vor, eine Anämie (62% Hb, 3,4 Mill. Ery.) ist zu verzeichnen, der Grundumsatz beträgt -25,5 %, im EKG wird eine Niedervoltage vorgefunden. Eine Thyreoidinmedikation ist dringend indiziert. - Die jetzige ambulante Kontrolluntersuchung erfolgt im Alter von 18 7/12 Jahren. Die Ersatztherapie war sehr unregelmäßig durchgeführt worden (einmal wurde recht erheblich über-

dosiert, indem täglich 0,6 Thyreoidin appliziert worden war und das Vollbild einer Thyreotoxikosis factitia registriert werden mußte. Die Menarche ist im Alter von 17 Jahren eingetreten.

Die Facies ist nicht ganz typisch hypothyreot, es imponiert deutlich der Minderwuchs, die Haut ist trocken. Die Probandin verhält sich ruhig, es besteht keine Anämie, doch liegt eine Hypercholesterinämie (338 mg%) vor. Die Probandin besucht die Mittelschule (Durchschnitt).

Proband Nr. 4, ohne Struma, M. E. ♀ (Arch. Nr. 1211/53 und Cz 252/55).

Die Eltern sind gesund. - Das Mädchen sei angeblich nie krank gewesen. Seit dem 5. Lebensjahr sistiert die geistige und körperliche Entwicklung, viele Ärzte sind befragt worden, eine Diagnose wurde nie gestellt.

Bei uns wurde folgende Symptomatologie (sie ermöglichte die Diagnosestellung sofort) vorgefunden: Minderwuchs, Sattelnase, vergrößerte Gesichtszüge, Bewegungsarmut, trockene Haut, Hypercholesterinämie (380 mg%). Der Grundumsatz war mit -29% erniedrigt, der Radiojodtest ergab eine deutliche Verminderung der Jodspeicherung in der Schilddrüse (anfangs 8% bis 17% nach 24 Stunden). Die Symptomatologie schwand allmählich und die Probandin wurde entlassen; auf die Notwendigkeit der Medikation wurde sehr nachdrücklich hingewiesen. - Unter Thyreoidinbehandlung wurde das Mädchen lebhafter. - Im Alter von 13 Jahren erfolgte die 2. stationäre Aufnahme - wegen Sprachhemmung. Es wurde angeblich regelmäßig 0,1 Thyreoidin verabreicht. Das Mädchen war psychisch träge, zeigte verlangsamte Reaktionsabläufe und eine geringe Affektivität. Die Haut war etwas trocken, blass, weitere hypothyreote Zeichen wurden vermißt. Die Sprachstörung war die im Sinne eines sehr leichten Stotterns, sie erwies sich als psychotherapeutisch gut beeinflussbar. Die Vorstellung der Eltern, daß die Sprachstörung mit einer Thyreoidin-Überdosierung in Zusammenhang gebracht werden könne, mußte als unbegründet abgelehnt werden. Die Entlassung erfolgte mit 0,1 Thyreoidin pro Tag, eine weitere Steigerung der Dosis war vorgesehen. - Im Alter von 16 8/12 Jahren wurde die ambulante Kontrolluntersuchung vorgenommen. In den letzten Jahren war 3 mal wöchentlich 0,1 und 4 x 0,2 Thyreoidin zugeführt worden. Im Alter von 16 5/12 Jahren ist wegen Sprachverschlechterung das Präparat abgesetzt worden. Die Menarche war erst vor 2 Wochen eingetreten. Die Haut erschien blaß und trocken, die Sprache war unartikuliert, es lagen Bewegungsarmut und Makroglossie vor, Minderwuchs und Untergewicht konnten verzeichnet werden. Das Skeletalter entsprach nicht dem eines 18-19-jährigen Mädchens. Weder eine Anämie noch eine Hypercholesterinämie konnten konstatiert werden. Die Probandin ist in einer Fabrik mit kleineren Arbeiten beschäftigt.

Proband Nr. 3, ohne Struma, W. R. ♀ (Arch. Nr. 518/54 und Poli-Bl. 1906/59)

In der Familienanamnese ist von Bedeutung: Die Mutter imponiert als geistig retardiert und unterlänglich. Der 12-jährige Bruder der Probandin ist sehr klein, besucht die 2. Volksschulklasse; er hat eine trockene Haut. Der 9-jährige Bruder ist ebenfalls sehr klein, besucht die 1. Volksschulklasse und besitzt wie sein Bruder eine trockene Haut. Der 19-jährige Bruder soll auch unterlänglich

sein, geistig angeblich altersgerecht. In der Familie werden Kröpfe vermißt.

Ab 4. Lebensjahr fällt das Zurückbleiben der bis dahin normalen Entwicklung auf. Im Alter von 7 1/2 Jahren traten wiederholt an Intensität zunehmende Bauchschmerzen auf. Vom Hausarzt wurden Bestrahlungen vorgenommen. - Das Mädchen wurde erstmals im Alter von 8 Jahren bei uns stationär untersucht und folgende Befunde konnten erhoben werden: Minderwuchs, blasse und trockene Haut, typische hypothyreote Facies, Verlangsamung aller Reaktionen, vorgewölbt-tes Abdomen, keine Nabelhernie, Hepatomegalie (2-3 Querfinger unterhalb des re. Rippenbogens), kaum tastbare, aber sicher vorhandene Schilddrüse. Eine Hypercholesterinämie wird vermißt, die Anämie (53 % Hb, 3,5 Mill. Ery.) ist deutlich, der Grundumsatz mit -16 % herabgesetzt, das Skelet nicht altersgemäß entwickelt. Beim Radiojodtest wird kaum eine Einlagerung von radioaktivem Jod in die Thyreoidea weder nach 24 noch nach 48 Stunden registriert. - Die Thyreoidinmedikation wurde einschleichend bis 0,2 aufgebaut. - Im Alter von 13 Jahren kommt das Kind zur ambulanten Kontrolluntersuchung. Es hatte nur noch 1 Jahr lang (zu Hause) Thyreoidin erhalten. - Das Mädchen ist lebhaft, besucht die 4. Volksschulklasse (mit 13 Jahren und bleibt wieder sitzen!). Es ist nicht obstipiert, hat keine klassische hypothyreote Facies, keine Hypercholesterinämie, keine Anämie, die Stimme ist tief, die Menarche noch nicht eingetreten, das Genitale infantil.

Bei allen hier einzeln dargestellten Probanden mit erworbener Hypothyreose ist das späte Einsetzen der Geschlechtsreife zu beachten. Bei der ersten Probandin (Nr. 2 ohne Struma) trat die Menarche erst mit 17, bei der zweiten Probandin (Nr. 4 ohne Struma) mit 16 7/12 Jahren ein und bei der dritten Probandin (Nr. 3 ohne Struma) (13 Jahre alt) wird sie noch vermißt.

Alle Probandinnen waren unzureichend behandelt worden. Probandin Nr. 2 zeigte eine deutliche Verschlimmerung der körperlichen und geistigen Entwicklung vom 13. bis 19. Lebensjahr infolge fehlender Ersatztherapie. Die zweite Probandin wies einen anfänglich guten Erfolg der Thyreoidinzufuhr auf, doch war die Dosierung von 0,1 pro Tag sicher später nicht ausreichend, denn bei der Kontrolluntersuchung im Alter von 17 Jahren waren hypothyreote Züge zu registrieren. Die letzte Probandin war trotz mangelhafter Substitutionstherapie in der somatischen Entwicklung nicht so wesentlich zurück wie in ihren intellektuellen Fähigkeiten. Bei ihr bleibt - unter Berücksichtigung der Familienanamnese - zu erwägen, ob nicht eine zusätzliche Noxe (als die Hypothyreose allein) für die cerebrale Läsion verantwortlich zeichnet.

Im Verlauf des eingangs geschilderten Zeitraumes (1945 bis 1959) konnte festgestellt werden, daß Überfunktionszustände der Thyreoidea im Kindesalter auch vorkommen. In diesem Zeitraum waren 4 Probanden (1 Junge und 3 Mädchen) in dem Krankengut aufzufinden. Es lag bei ihnen eine diffuse Struma vor.

ZUSAMMENFASSUNG

Das gesichtete Krankengut von 31 Kindern mit einer Schilddrüsenunterfunktion (22 angeborene, davon 8 Jungen und 13 Mädchen; 9 erworbene, davon 2 Jungen und 7 Mädchen) erlaubt folgende Feststellungen:

1. Die congenitalen Hypothyreosen sind wesentlich häufiger als die erworbenen.
2. Bei den angeborenen wie auch erworbenen wird trotz typischer Symptomatologie die Diagnose im allgemeinen zu spät gestellt.
3. Die Diagnose kann in der Regel bereits aus dem Phänotypus gestellt werden; die Laboratoriumsuntersuchungen ergänzen die Symptomatologie und bestätigen die Vermutung.
4. Die Behandlung besteht allein aus lebenslanger, regelmäßiger Substitutionstherapie, deren Dosierung nahe der Toleranzgrenze liegen muß und in jedem Fall gründlich zu überprüfen ist.
5. Das zuverlässigste und ökonomischste Präparat scheint auch heute noch das Thyreoidin zu sein.
6. Die Therapie muß frühzeitig - das heißt in den ersten Lebenswochen oder -monaten - beginnen.
7. Die Erfolge sind bei lege artis durchgeführter Therapie auf somatischem Gebiet gut, auf intellektuellem Gebiet mäßig, und zwar umso schlechter, je später die Ersatztherapie eingeleitet worden ist.
8. Die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Klinik sowie den Eltern des Probanden und der Klinik bzw. dem Hausarzt befriedigt nicht.
9. Die Noxe kann bei den erworbenen Hypothyreosen nur selten eruiert werden.
10. Hypothyreote Probanden stammen oft aus Familien mit gehäuftem Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen (Struma, Hyper- sowie Hypothyreose).
11. Wenn die Thyreopathie im Sinne der Unterfunktion im Kindesalter recht häufig beobachtet werden kann, so bleibt festzustellen, daß Überfunktionszustände (Thyreotoxikosis, Morb. Basedow) durchaus nicht vermißt werden, aber doch relativ selten sind. -

Herrn Privatdozenten Dr. H. Zeisel möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. J. Ströder für die Übernahme des Korreferates danken.

LITERATUR

1. BANSI, H. W.: Münch. Med. Wschr. 97, 1130 (1955)
2. BANSI, H. W.: Dtsch. Med. J. 9, 414 - 418 (1958)
3. BENUA, R. S., B. M. DOBYNS J. Clin. Endocrinol. 15, 1367 (1956)
und A. NIMMER:
4. BEIERWALTES, W. H., J. Lab. et Clin. Med. 50, 792 (1957)
E. A. CARR, V. N. DODSON,
G. H. LOWREY, A. H. WHEELER
und N. SPAFFORD:
5. BERNHEIM, M., M. BERGER, J. Génétique Humaine 5, 225 - 247 (1956)
R. UZAN und J. CHAMBRON:
6. BLOHMKE, M.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 1432 - 1435 (1957)
7. BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt,
Springer, Berlin-Göttingen, Heidelberg 1954
8. CARR, E. A., J. Clin. Endocrinol. 19, 1 - 18 (1959)
W. H. BEIERWALTES,
G. RAMAN, V. N. DODSON, J. TANTON,
J. S. BETTS und R. A. STAMBAUCH,
N. R. SPAFFORD und K. TANNER:
9. CLAYTON, G. W., J. Pediatr. 52, 129 - 138 (1958)
J. D. SMITH und A. LEISER:
10. CRUCHAUD, S., A. VANNOTTI, Lancet 2/1955, 906
S. MAHAIM und J.
DECKELMANN:
11. DOBYNS, B. M.: zitiert aus LABHART, A; Klinik der inneren
Sekretion, Springer, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1957, S. 155
12. FANCONI, G. und Lehrbuch der Pädiatrie, Benno Schwabe
A. WALLGREEN: & Co. Verlag, Basel 1958
13. FIELDS, E. M.: Amer. Med. Ass. 163, 817 - 821 (1957)
14. FISHER, D. A., Amer. J. Dis. Child. 90, 6 - 21 (1955)
G. D. HAMMOND und
D. E. PICKERING:

15. GREER, M.A.: S.C.WERNER, New York, Hoeber-Harper, S. 384 (1955)
16. GREER, M.A. und E.B. ASTWOOD: J.Clin.Endocrinol. 13, 1312 (1953)
17. GROSS, J. und R. PITT-RIVERS: Lancet 1/1952, 439
18. GRUMBACH, M.M. und S.C.WERNER: J.Clin.Endocrinol. 16, 1392 (1956)
19. HAYLES, A.B., R.L.J. KENNEDY, L.B.WOOLNER und B.M.BLACK: J.Clin.Endocrinol. 16, 1580 - 1594 (1956)
20. HUTCHISON, J.H., G.C. ARNEIL und E.M. McGIRR: Lancet 2/1957, 314 u. 644
21. INGRAM, Ph.R. und J.U.GUNTER: North Carolina Med.J. 15, 153 (1954)
22. KEATING, F.R. und A. ALBERT: J.Clin.Invest. 32, 580 (1953)
23. KNORR, D. und W.FREISLEDERER: Münch.Med.Wschr. 101, 718 - 723 und 767 - 769 (1959)
24. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion, Springer Verlag, Berlin-Göttingen,Heidelberg 1957
25. LOWREY, G.H., R.H.ASTER, A.M.A. J.Dis.Child. 96, 131 - 143 (1958)
E.A.CARR, G.RAMAN,
W.H.BEIERWALTES und
N.R.SPAFFORD:
26. LUSTED, L.B. und D.E. PICKERING: Radiology 66, 708 (1956)
27. MAYER, I.B. und A.HEMMER: Arch.f.Kinderheilk. 153, 123 (1956)
28. McCOUCHY, W.M., L.B.WOOLNER, B.M.BLACK und F.R.KEATING: J.Clin.Endocrinol. 19, 45 (1959)
29. McGIRR, E.M. und J.H.HUTCHISON: Lancet 1/1953, 1117
30. McLAGAN, N.F. und J.H.WILKINSON: J.Physiol.(London) 125, 405 (1954)

31. NIKITOVITCH, M. und E. KNOBIL: J. Clin. Endocrinol. 15, 837 (1955)
32. PASCHOLD, K.: Zentralbl. f. Chirurg. 81, (30), 1233-1241 (1956)
33. PETERSON, R. R. und W. C. YOUNG: Endocrinology 50, 218 (1952)
34. PICKERING, D. E., G. E. SHELINE und J. T. CRANE: A. M. A. J. Dis. Child. 93, 510 (1957)
35. QUERVAIN, F. de und C. WEGELIN: Der endemische Kretinismus, Springer-Verlag Berlin u. Wien 1936
36. REINHOLD, G.: Münch. Med. Wschr. 41, 613 - 614 (1894)
37. REINWEIN, H.: Med. Klinik 50, 20 - 23 (1955)
38. ROCHE, J. und R. MICHEL: Recent Progr. Hormone Res., N. Y., XII, 1 (1956)
39. ROITT, I. M., D. DONIACH, P. N. CAMPBELL und R. V. HUDSON: Lancet 2/1956, 820 - 821
40. SCHOUR, S. und M. MASSLER: J. Am. Dent. Ass. 28, 1153 (1941)
Separatdruck 1944
41. SMITH, D. W., R. M. BLIZZARD und L. WILKINS: Pediatrics 19, 1011 - 1022 (1957)
42. STANBURY, J. B. und A. N. HEDGE: J. Clin. Endocrinol. 10, 1471 (1950)
43. STARR, P. und R. LIEBHOLD-SCHUECK: J. Clin. Endocrinol. 15, 98 (1955)
44. STUART, H. C. und S. S. STUART: Mitchell-Nelson, W. E., Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders Company, Philadelphia u. London 1950
45. THIBAULT, O.: J. Physiol. (Paris) 45, 233 - 234 (1953)
46. WILKINS, L.: Am. J. Dis. Child. 61, 13 (1941)
47. WILKINS, L.: J. Pediatr. 12, 429 (1938)

48. WILKINS, L.,
G.W. CLAYTON und
M. BERTHRONG: Pediatrics 13, 235 - 246 (1954)
49. WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois (USA), 1953
50. WILKINSON, J.H.,
W.E. SPROTT,
C.H. BOWDEN und
N.F. McLAGAN: Biochem. J. (London) 56, 215 (1954)
51. WINTROBE, M.M.: Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1949
52. WISKOTT, A.: Ärztl. Praxis 10, 219 - 237 (1958)
53. ZEISEL, H. und
J. STRÖDER: Münch. Med. Wschr. 99, 1594 - 1596 und 1627 - 1628 (1957)

LEBENS LAUF

Am 21. April 1932 wurde ich, Klaus Oskar Leyde, als erstes Kind des damaligen Rechtsanwaltes und Notars Theodor Leyde und seiner Ehefrau Edith, geborene Clingestein, in Zeitz geboren. Ich bin evangelischer Konfession.

Von meinem 6. Lebensjahr besuchte ich zunächst die Grundschule in Zeitz, ab 1943 die Oberschule in Bitterfeld, wo ich 1951 die Reifeprüfung bestand. Ab Wintersemester 1951/52 studierte ich an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizin. Weihnachten 1955 verließ ich aus allgemein-politischen Gründen unter Zurücklassung meiner Eltern und drei Schwestern die Sowjetische Besatzungszone Deutschlands und setzte mein Studium in Würzburg fort, wo ich im September 1958 das medizinische Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistent bin ich an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg tätig. Später möchte ich Kinderarzt werden.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Klaus Oskar Leyde

IBM-Schreibsatz
Schreibbüro GUGEL Würzburg
BÖHLER-Druck Würzburg